

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nevirapină Teva 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg (sub formă de nevirapină anhidră).

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 168 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă. O față este marcată cu "N", cu o linie mediană și "200". Fața opusă este marcată cu o linie mediană. Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nevirapină Teva este indicat în terapia asociată cu alte antivirale pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți sau copii de orice vârstă infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2).

Cea mai mare parte din experiența cu nevirapină este în asociere cu inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT). Alegerea tratamentului ulterior celui cu nevirapină trebuie să se bazeze pe experiența clinică și pe testele la rezistență (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Nevirapină Teva trebuie administrat de către medicii care au experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Pacienți cu vârsta de 16 ani și peste

Doza recomandată de Nevirapină Teva este de un comprimat de 200 mg, o dată pe zi, în primele 14 zile (această perioadă de inițiere trebuie practică deoarece s-a observat că scade frecvența erupțiilor cutanate), urmată de un comprimat de 200 mg, de 2 ori pe zi, în asociere cu cel puțin alți 2 agenți antiretrovirali.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele sau care au greutate mai mică de 50 kg sau a căror arie a suprafeței corporale este mai mică de 1,25 m² după formula lui Mosteller, sunt disponibile alte forme farmaceutice orale de nevirapină care pot fi utilizate, dacă este cazul.

Dacă se constată că a fost omisă o doză într-un interval de 8 ore de la momentul când trebuia administrat, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai repede posibil. Dacă este omisă o doză și au trecut mai mult de 8 ore de la momentul când trebuia administrat, pacientul trebuie să ia numai doza următoare la ora obișnuită.

Considerații în legătură cu modul de administrare al dozei

La pacienții care au prezentat erupții cutanate în timpul celor 14 zile de inițiere, cu 200 mg/zi, nu trebuie să se crească doza de Nevirapină Teva până la dispariția acestora. Erupția cutanată izolată trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct 4.4). Schema de tratament de 200 mg o dată pe zi nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, datorită unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Pacienții care au întrerupt administrarea dozelor de nevirapină pentru o perioadă mai mare de 7 zile, trebuie să reînceapă tratamentul după schema terapeutică recomandată, folosind perioada de inițiere de două săptămâni.

Există efecte toxice care impun întreruperea tratamentului cu Nevirapină Teva (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au efectuat investigații specifice cu nevirapină la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, care necesită dializă, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de 200 mg nevirapină, după fiecare dializă. Pacienții cu CLcr $\geq$ 20 mg/min nu necesită o ajustare a dozei, vezi pct. 5.2.

Insuficiență hepatică

Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Nu este necesară modificarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică mică până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nevirapină Teva comprimate de 200 mg, administrate după schema descrisă anterior, sunt potrivite copiilor mai mari, în special adolescenților sub 16 ani care au greutate mai mare de 50 kg sau a căror arie a suprafeței corporale este mai mare de 1,25 m² după formula lui Mosteller.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie luate cu lichid și nu trebuie sfărâmate sau mestecate. Nevirapină Teva poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Readministrare la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă ca urmare a unei erupții cutanate severe, a unei erupții cutanate însoțite de simptome sistemice, reacții de hipersensibilitate sau hepatită clinic manifestă datorate nevirapinei.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) sau la cei care au prezentat valori crescute ale ASAT sau ALAT de > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT inițiale sunt stabilizate < 5 LSVN.

Readministrare la pacienții care au avut anterior ASAT sau ALAT > 5 LSVN în timpul tratamentului cu nevirapină și au prezentat reapariția de modificări ale funcției hepatice după readministrarea nevirapinei (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu medicamente din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale nevirapinei (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nevirapină Teva trebuie utilizat numai împreună cu cel puțin alți doi agenți antiretrovirali (vezi pct. 5.1).

Nevirapină Teva nu trebuie utilizat ca unic antiretroviral activ, deoarece monoterapia cu oricare antiretroviral a dus la rezistență virală.

Primele 18 săptămâni de tratament cu nevirapină constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă a pacienților pentru a evidenția apariția potențială a reacțiilor cutanate severe sau care pun viața în pericol (incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)) și hepatită severă/insuficiență hepatică severă. Riscul cel mai mare de apariție a reacțiilor hepatice și cutanate apare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul de apariție a unui eveniment hepatic continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului. La pacienții de sex feminin și pacienții cu un număr mărit de limfocite CD4 ($>250/\text{mm}^3$ la femei adulte și $>400/\text{mm}^3$ la bărbați adulți) inițierea terapiei cu nevirapină se asociază cu risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice dacă pacienții au concentrații detectabile în plasmă de ARN HIV-1, adică o concentrație ≥ 50 copii/ml la inițierea tratamentului cu nevirapină. Deoarece apariția cazurilor de hepatotoxicitate gravă și care pun viața în pericol, au fost observate în studiile controlate și necontrolate, predominant la pacienți cu încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, nu trebuie inițiat tratamentul cu nevirapină la femeile adulte cu numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/ mm^3 sau la pacienților bărbați adulți cu numărul de limfocite CD4 mai mare de 400 celule/ mm^3 , care au concentrații plasmatice detectabile de ARN HIV-1 până când nu se stabilește dacă beneficiile depășesc riscul administrării de nevirapină. În anumite cazuri, leziunile hepatice au avansat chiar dacă tratamentul a fost întrerupt. Pacienții care prezintă semne sau simptome de hepatită, reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate trebuie să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală. După reacții hepatice, cutanate și de hipersensibilitate severe, tratamentul cu nevirapină nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Doza trebuie respectată cu strictețe, în special în timpul perioadei de 14 zile de inițiere a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

La pacienții tratați cu nevirapină au apărut, în special în primele 6 săptămâni de tratament, reacții cutanate severe și care au pus în pericol viața pacientului, incluzând cazuri letale. Acestea au inclus cazuri de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacții de hipersensibilitate caracterizate prin erupții cutanate, modificări sistemice și afectări viscerale. Pacienții trebuie monitorizați intensiv în timpul primelor 18 săptămâni de tratament. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape dacă apare erupție cutanată izolată.

Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a manifestat erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice (cum sunt febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgie sau artralgie sau stare generală alterată), incluzând sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. Nevirapina trebuie întreruptă definitiv la orice pacient care a prezentat reacții de hipersensibilitate (caracterizate prin erupții cutanate însoțite de simptome sistemice, plus afectări viscerale, cum sunt hepatita, eozinofilia, granulocitopenia și disfuncții renale), vezi pct. 4.4.

Administrarea Nevirapină Teva în doze mai mari decât cele recomandate poate să crească frecvența și gravitatea reacțiilor cutanate, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

La pacienții care au prezentat reacții cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu nevirapină, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Utilizarea concomitentă de prednison (40 mg/zi în timpul primelor 14 zile de administrare a nevirapinei) a arătat că nu scade incidența erupțiilor cutanate asociate cu nevirapină și pot fi asociate cu o creștere a incidenței și severității acestora în timpul primelor 6 săptămâni de tratament cu nevirapină.

Au fost identificați unii factori de risc pentru dezvoltarea reacțiilor cutanate grave, aceștia incluzând incapacitatea de a urma doza de 200 mg pe zi în timpul perioadei de inițiere a tratamentului și o perioadă lungă de timp între simptomele inițiale și consultul medical. Femeile par a prezenta un risc mai mare de dezvoltare a erupțiilor cutanate decât bărbații, indiferent dacă tratamentul include sau nu nevirapină.

Pacienții trebuie instruiți că cea mai importantă reacție toxică pentru nevirapină este erupția cutanată. Ei trebuie sfătuiți să anunțe imediat medicul lor despre orice erupție cutanată și să evite întârzierea consultului medical după apariția simptomelor inițiale. Majoritatea formelor de erupție cutanată asociate cu nevirapină apar în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului. Prin urmare, pacienții trebuie supravegheați atent pentru apariția erupțiilor cutanate în această perioadă. Pacienții trebuie instruiți că dacă apare orice formă de erupție cutanată în primele două săptămâni ale perioadei de inițiere nu trebuie să crească doza până la dispariția manifestărilor cutanate. Schema de tratament de 200 mg o dată pe zi nu trebuie continuată mai mult de 28 zile; după această perioadă trebuie luat în considerare un tratament alternativ, datorită unui posibil risc de subexpunere și rezistență.

Orice pacient care prezintă forme severe de erupții cutanate sau erupții cutanate însoțite de simptome sistemice precum febră, pustule, leziuni bucale, conjunctivită, edeme faciale, mialgii sau artralгии sau stare de disconfort general, trebuie să întrerupă medicamentul și să solicite imediat o evaluare medicală. La acești pacienți, nevirapina nu trebuie readministrată.

Dacă pacienții prezintă erupții cutanate care se presupune că ar fi asociate administrării de nevirapină, trebuie efectuate testele hepatice. Pacienții cu creșteri moderate până la severe (ASAT sau ALAT > 5 LSVN) trebuie să întrerupă definitiv nevirapina.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, caracterizată prin erupție cutanată cu simptome sistemice cum sunt febră, artralгии, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, ca hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală, nevirapina trebuie întreruptă permanent și nu trebuie reluată (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse hepatice

La pacienții tratați cu nevirapină a apărut hepatotoxicitate severă cu potențial letal, incluzând cazuri de hepatită fulminantă letală. Primele 18 săptămâni de tratament reprezintă o perioadă critică care necesită monitorizare atentă. Riscul apariției reacțiilor adverse hepatice este mai mare în primele 6 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, riscul continuă să existe și după această perioadă și monitorizarea trebuie continuată la intervale regulate pe parcursul tratamentului.

La pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate și/sau hepatice asociate tratamentului cu nevirapină, s-au observat cazuri de rabdomioliză.

Creșterea nivelelor ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN și/sau co-infecare cu virus hepatitic B și/sau C la începutul terapiei antiretrovirale, incluzând schemele terapeutice care conțin nevirapină sunt asociate cu un risc mai mare de reacții adverse hepatice.

Sexul feminin și numărul mai mare de limfocite CD4, la inițierea tratamentului cu nevirapină la pacienți netratați anterior sunt asociate cu creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse hepatice. Femeile prezintă un risc de trei ori mai mare decât bărbații pentru evenimente hepatice simptomatice, deseori asociate erupției cutanate (5,8 % comparativ cu 2,2 %), iar pacienții netratați anterior, indiferent de sex, care au concentrații detectabile de ARN HIV-1 în plasmă, cu un număr crescut de limfocite CD4 la începerea administrării de nevirapină, prezintă un risc mai mare de evenimente hepatice simptomatice asociate cu nevirapină. Într-o analiză retrospectivă, predominant la pacienții cu

încărcătură virală plasmatică cu virus HIV-1 de 50 copii/ml sau mai mare, femeile cu un număr de limfocite CD4 > 250 celule/mm³ au prezentat un risc de 12 ori mai mare de apariție de reacții adverse hepatice simptomatice, comparativ cu femeile cu un număr de limfocite CD4 < 250 celule/mm³ (11,0 % comparativ cu 0,9 %). S-a observat un risc crescut la bărbații cu concentrații plasmatice detectabile de HIV-1 și un număr de limfocite CD4 > 400 celule/mm³ (6,3 % comparativ cu 1,2 % la pacienții bărbați cu un număr de limfocite CD4 < 400 celule/mm³). Acest risc crescut de toxicitate bazat pe valoarea limită a numărului de limfocite CD4 nu a fost detectat la pacienții cu încărcătură virală plasmatică nedetectabilă (adică < 50 copii/ml).

Pacienții trebuie informați că reacțiile hepatice sunt o formă majoră de toxicitate a nevirapinei necesitând o monitorizare atentă în timpul primelor 18 săptămâni. Ei trebuie informați că apariția de simptome sugestive pentru hepatită trebuie să-i determine să întrerupă tratamentul cu nevirapină și să solicite imediat o evaluare medicală, care să includă și testarea funcțiilor hepatice.

Monitorizare hepatică

Înainte de a începe tratamentul cu nevirapină și pe parcursul lui, la intervale regulate, trebuie efectuate teste biochimice de laborator, care includ și teste ale funcției hepatice.

S-au raportat teste ale funcției hepatice anormale după administrarea de nevirapină, unele chiar în primele câteva săptămâni ale tratamentului.

Creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice sunt frecvent descrise și nu sunt neapărat o contraindicație pentru utilizarea nevirapinei. Creșteri asimptomatice ale GGT nu sunt contraindicații pentru a continua tratamentul.

Monitorizarea testelor hepatice trebuie făcută la fiecare două săptămâni, pe durata primelor 2 luni de tratament, la 3 luni și apoi regulat. Monitorizarea testelor hepatice trebuie efectuată dacă pacientul prezintă semne sau simptome sugestive de hepatită și/sau de hipersensibilitate.

Dacă ASAT sau ALAT $\geq 2,5$ LSVN înainte sau în timpul tratamentului, testele hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, în timpul consulturilor medicale regulate. Nevirapina nu trebuie administrată la pacienți cu valori ASAT/ALAT > 5 LSVN înainte de începerea tratamentului, până când valorile ASAT/ALAT se stabilizează < 5 LSVN (vezi pct. 4.3).

Medicii și pacienții trebuie să fie atenți la semnele prodromale sau la cele care indică hepatită, cum sunt anorexie, greață, icter, bilirubinemie, scaune acolice, hepatomegalie sau sensibilitate hepatică. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă acestea apar.

Dacă ASAT sau ALAT cresc ≥ 5 LSVN în timpul tratamentului, nevirapina trebuie imediat întreruptă. Dacă ASAT și ALAT revin la valorile inițiale și pacientul nu manifestă semne sau simptome de hepatită, erupție cutanată, simptome constituționale sau alte indicii sugestive ale unei disfuncții organice, este posibil să se reînceapă tratamentul cu nevirapină, de la caz la caz, începând cu doza de început de 200 mg/zi timp de 14 zile, urmată de doza de 400 mg/zi. În aceste cazuri este necesară o monitorizare hepatică mai frecventă. Dacă valorile anormale ale funcției hepatice revin, atunci nevirapina trebuie întreruptă definitiv.

Dacă apare hepatită manifestă clinic, caracterizată prin anorexie, greață, vărsături, icter, și rezultate modificate ale testelor de laborator (cum sunt valori anormale ale testelor funcției hepatice moderate sau severe (excluzând GGT)), nevirapina trebuie întreruptă permanent. Nevirapina nu trebuie readministrată la pacienții care au necesitat întreruperea permanentă pentru hepatită manifestă clinic datorată nevirapinei.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nevirapină nu au fost stabilite încă la pacienți cu tulburări

hepatice semnificative preexistente. Nevirapina este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C, vezi pct. 4.3). Rezultatele de farmacocinetică sugerează că trebuie manifestată precauție când nevirapina este administrată la pacienți cu disfuncție hepatică moderată (Child-Pugh B). Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapia antiretrovirală combinată au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul terapiei antiretrovirale concomitente pentru hepatită B sau C vă rugăm să citiți informațiile relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente incluzând hepatită cronică activă prezintă cu frecvență mai mare tulburări ale funcției hepatice în timpul terapiei retrovirale asociate și trebuie monitorizați conform practicilor standard. Dacă există indicii de agravare a bolii hepatice preexistente, la acești pacienți trebuie luate în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Alte atenționări

Profilaxia post-expunere: La indivizi neinfecțati cu HIV, cărora li s-au administrat doze multiple de nevirapină în cadrul profilaxiei post-expunere (PPE), această indicație nefiind autorizată, s-a raportat hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență hepatică care necesită transplant. Utilizarea nevirapinei nu a fost evaluată într-un studiu specific privind PPE, în special în ceea ce privește durata tratamentului și de aceea în mod special este nerecomandată.

Terapia asociată incluzând nevirapină nu este un tratament curativ pentru pacienții infectați HIV-1; pacienții pot continua să prezinte afecțiuni asociate cu infecția HIV-1 avansată, inclusiv infecții oportuniste.

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Metode hormonale de contracepție, altele decât acetatul de medroxiprogesteron depo (AMPD) nu trebuie utilizate ca metode contraceptive unice de către femeile care utilizează Nevirapină Teva, deoarece nevirapina poate să scadă concentrația plasmatică a acestor medicamente. Din acest motiv și pentru a reduce riscul de transmisie a infecției cu HIV, se recomandă utilizarea contracepției de barieră (de exemplu prezervative). În plus, dacă se utilizează tratamente hormonale postmenopauză în timpul administrării nevirapinei, trebuie monitorizat efectul terapeutic al acestora.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studii clinice, nevirapina a fost asociată cu o creștere a HDL-colesterolului și o îmbunătățire generală a raportului dintre colesterolul total și HDL-colesterol. Cu toate acestea, nu se cunoaște impactul din punct de vedere clinic al acestor observații, din cauza lipsei studiilor specifice. În plus, nu s-a demonstrat că nevirapina produce modificări ale glicemiei.

Osteonecroză: Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), sau raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu infecție cu HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă dureri și artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul Reactivării Imune: La pacienții infectați cu HIV care au imunodeficiență avansată în

momentul inițierii terapiei asociate pentru tratamentul antiviral (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali și să producă pacienților stări grave din punct de vedere clinic, sau agravarea simptomelor. Astfel de reacții au fost observate, în mod specific, pe parcursul primelor săptămâni sau luni de inițiere a TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecții micobacteriene focalizate și/sau generalizate și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și atunci când este necesar se instituie tratamentul adecvat. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Datele farmacocinetice disponibile sugerează ca administrarea concomitentă de rifampicină și nevirapină nu este recomandată. În plus, nu este recomandată combinarea următoarelor medicamente cu Nevirapină Teva: efavirenz, ketoconazol, delavirdină, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (în combinație cu cobicistat), atazanavir (în combinație cu ritonavir), boceprevir, fosamprenavir (dacă nu este administrat concomitent cu doze mici de ritonavir) (vezi pct. 4.5).

Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copiii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boala HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți, parametrii hematologici trebuie atent monitorizați.

Excipienți

Lactoză

Acest medicament conține 336 mg de lactoză pe doză maximă zilnică recomandată. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, de exemplu galactozemie, deficiență totală de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nevirapina este un inductor al CYP3A și potențial al CYP2B6, fenomenul de inducție metabolică este maxim în 2-4 săptămâni de la inițierea terapiei.

Concentrația plasmatică a medicamentelor care utilizează această cale metabolică a scăzut atunci când au fost administrate concomitent cu nevirapină. Se recomandă monitorizarea atentă a eficacității terapeutice a medicamentelor metabolizate de P450 atunci când sunt administrate în asociere cu nevirapină.

Absorbția nevirapinei nu este afectată de alimente, antiacide sau medicamente care conțin un tampon alcalin.

Datele de interacțiune reprezintă corespondentul valorilor mediilor geometrice cu un interval de încredere de 90 % (Î 90 %), când aceste date sunt disponibile. ND = ne-detectabil, ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = fără efect.

Clase de medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		

INRT		
Didanozină 100-150 mg de două ori pe zi	ASC a didanozinei ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} a didanozinei ND C _{max} a didanozinei ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Emtricitabină	Emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor umane CYP 450.	Nevirapină Teva și emtricitabina pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Abacavir	În microzomi hepatici umani, abacavirul nu inhibă izoenzymele citocromului P450.	Nevirapină Teva și abacavir pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi	Nu există modificări ale clearanceului aparent și volumului de distribuție al lamivudinei, sugerând lipsa efectului de inducție al nevirapinei asupra clearance-ului lamivudinei.	Lamivudina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Stavudină: 30/40 mg de două ori pe zi	ASC a stavudinei ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} a stavudinei ND C _{max} a stavudinei ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapină: concentrațiile par a fi nemodificate în comparație cu datele din antecedente.	Stavudina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Tenofovir 300 mg o dată pe zi	Concentrațiile plasmatice ale tenofovir rămân nemodificate atunci când sunt administrate concomitent cu nevirapină. Concentrațiile plasmatice de nevirapină nu au fost modificate în cazul administrării concomitente cu tenofovir.	Tenofovir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Zidovudină 100-200 mg de trei ori pe zi	ASC a zidovudinei ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} a zidovudinei ND C _{max} a zidovudinei ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapină: Zidovudina nu are efect asupra proprietăților farmacocinetice ale nevirapinei.	Zidovudina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Granulocitopenia este asociată în mod frecvent cu zidovudina. De aceea, pacienții tratați concomitent cu nevirapină și zidovudină și în special copiii și adolescenții și pacienții tratați cu doze mai mari de zidovudină sau pacienții cu rezervă hematogenă redusă, în special cei cu boală HIV avansată, prezintă un risc crescut de granulocitopenie. La acești pacienți, parametrii hematologici trebuie atent monitorizați.
INNRT		

Efavirenz 600 mg o dată pe zi	ASC a efavirenz-ului ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} de efavirenz ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} de efavirenz ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și Nevirapină Teva (vezi pct. 4.4) datorită toxicității crescute și deoarece această asocieră nu îmbunătățește eficacitatea fiecărui INNRT în parte (pentru rezultatele studiului 2NN, vezi pct. 5.1).
Delavirdină	Nu au fost studiate interacțiunile.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Nevirapină Teva și INNRT (vezi pct. 4.4).
Etravirină	Utilizarea concomitentă de etravirină împreună cu nevirapină poate produce o micșorare semnificativă a concentrațiilor plasmatice de etravirină și pierderea efectelor terapeutice ale etravirinei.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Nevirapină Teva și INNRT (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Nu au fost studiate interacțiunile.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Nevirapină Teva și INNRT (vezi pct. 4.4).
IP		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi 400/100 mg o dată pe zi	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} de atazanavir/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> ASC a atazanavir-ului/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} de atazanavir/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C _{max} de atazanavir/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparat cu 300/100 mg fără nevirapină) ASC a nevirapinei ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir și Nevirapină Teva (vezi pct. 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	ASC a darunavir-ului ↑ 1,24 (0,97-1,57) C _{min} de darunavir ↔ 1,02 (0,79-1,32) C _{max} de darunavir ↑ 1,40 (1,14-1,73) ASC a nevirapinei ↑ 1,27 (1,12-1,44) C _{min} a nevirapinei ↑ 1,47 (1,20-1,82) C _{max} a nevirapinei ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor
Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi	ASC a amprenavir-ului ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} de amprenavir ↓ 0,65 (0,49-0,85) C _{max} de amprenavir ↓ 0,75 (0,63-0,89)	Nu se recomandă administrarea concomitentă de fosamprenavir și Nevirapină Teva dacă fosamprenavir nu este administrat

	ASC a nevirapinei ↑ 1,29 (1,19-1,40) C_{min} a nevirapinei ↑ 1,34 (1,21-1,49) C_{max} a nevirapinei ↑ 1,25 (1,14-1,37)	concomitent cu ritonavir (vezi pct. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi	ASC a amprenavir-ului ↔ 0,89 (0,77-1,03) C_{min} de amprenavir ↓ 0,81 (0,69-0,96) C_{max} de amprenavir ↔ 0,97 (0,85-1,10) ASC a nevirapinei ↑ 1,14 (1,05-1,24) C_{min} a nevirapinei ↑ 1,22 (1,10-1,35) C_{max} a nevirapinei ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Lopinavir/ritonavir (capsule) 400/100 mg de două ori pe zi	<u>Pacienți adulți:</u> ASC a lopinavir-ului ↓ 0,73 (0,53-0,98) C_{min} de lopinavir ↓ 0,54 (0,28-0,74) C_{max} de lopinavir ↓ 0,81 (0,62-0,95)	În cazul asocierii cu Nevirapină Teva, se recomandă o creștere a dozei de lopinavir/ritonavir la 533/133 mg (4 capsule) sau 500/125 mg (5 comprimate având fiecare o concentrație de 100/25 mg) de două ori pe zi, administrată împreună cu alimente. Nu este necesară ajustarea dozei de Nevirapină Teva în cazul administrării concomitente cu lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (soluție orală) 300/75 mg/m ² de două ori pe zi	<u>Pacienți copii:</u> ASC al lopinavir-ului ↓ 0,78 (0,56-1,09) C_{min} de lopinavir ↓ 0,45 (0,25-0,82) C_{max} de lopinavir ↓ 0,86 (0,64-1,16)	La copii trebuie luată în considerare creșterea dozei de lopinavir/ritonavir la 300/75 mg/m ² de două ori pe zi administrată împreună cu alimente, atunci când se administrează concomitent cu Nevirapină Teva, mai ales la pacienții la care se suspectează scăderea sensibilității la lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg de două ori pe zi	ASC a ritonavir-ului ↔ 0,92 (0,79-1,07) C_{min} de ritonavir ↔ 0,93 (0,76-1,14) C_{max} de ritonavir ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapină: Administrarea concomitentă de ritonavir nu determină modificări relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice de nevirapină.	Ritonavir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Saquinavir/ritonavir	Datele limitate disponibile cu privire la administrarea concomitentă de saquinavir capsule gelatinoase moi, și ritonavir, nu sugerează nici o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între saquinavir	Saquinavir/ritonavir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

	administrat concomitent cu ritonavir și nevirapină.	
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg de două ori pe zi	Nu au fost efectuate studii clinice specifice privind interacțiunea medicamentelor. Datele limitate, disponibile dintr-un studiu de fază I la cu pacienți infectați cu HIV, au evidențiat o scădere nesemnificativă din punct de vedere clinic de 20 % a C _{min} a TPV.	Tipranavir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI PRIMARI		
Enfuvirtidă	Datorită căii de metabolizare, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între enfuvirtidă și nevirapină.	Enfuvirtida și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Maraviroc 300 mg o dată pe zi	ASC a maraviroc-ului ↔ 1,01 (0,6-1,55) C _{min} de maraviroc ND C _{max} de maraviroc ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparativ cu valorile anterioare Concentrațiile de nevirapină nu sunt măsurate, nu sunt de așteptat efecte.	Maraviroc și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI AI INTEGRAZEI		
Elvitegravir/ cobicistat	Interacțiunea nu a fost studiată. Cobicistat, un inhibitor al citocromului P450 3A inhibă semnificativ enzimele hepatice, precum și alte căi metabolice. Prin urmare, administrarea concomitentă ar duce probabil la niveluri plasmatiche modificate de cobicistat și Nevirapină Teva.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Nevirapină Teva cu elvitegravir în combinație cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	Nu sunt disponibile date clinice. Datorită căii de metabolizare a raltegravirului nu sunt de așteptat interacțiuni.	Raltegravir și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTIBIOTICE		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	ASC a claritromicinei ↓ 0,69 (0,62-0,76) C _{min} a claritromicinei ↓ 0,44 (0,30-0,64) C _{max} a claritromicinei ↓ 0,77 (0,69-0,86) ASC a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,42 (1,16-1,73) C _{min} a metabolitului 14-OH claritromicină ↔ 0 (0,68-1,49)	Expunerea la claritromicină a fost scăzută semnificativ, iar expunerea metabolitului 14-OH a crescut. Deoarece activitatea metabolitului activ al claritromicinei împotriva complexului intracelular al <i>Mycobacterium aviumintracellulare</i> a scăzut, toate activitățile împotriva acestui microorganism patogen pot fi modificate. Trebuie luată în

	$C_{\max}$ a metabolitului 14-OH claritromicină ↑ 1,47 (1,21-1,80) ASC a nevirapinei ↑ 1,26 $C_{\min}$ a nevirapinei ↑ 1,28 $C_{\max}$ a nevirapinei ↑ 1,24 comparativ cu valorile anterioare.	considerare o terapie alternativă la claritromicină, cum ar fi azitromicină. Se recomandă monitorizarea atentă a modificărilor hepatice.
Rifabutină 150 sau 300 mg o dată pe zi	ASC a rifabutinei ↑ 1,17 (0,98-1,40) $C_{\min}$ a rifabutinei ↔ 1,07 (0,84-1,37) $C_{\max}$ a rifabutinei ↑ 1,28 (1,09-1,51) ASC a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,24 (0,84-1,84) $C_{\min}$ a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,22 (0,86-1,74) $C_{\max}$ a metabolitului 25-O-desacetilrifabutină ↑ 1,29 (0,98-1,68) A fost raportată o creștere nesemnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului aparent al nevirapinei (cu 9 %) comparativ cu date farmacocinetice anterioare.	Nu se observă nici un efect semnificativ asupra principalilor parametrii farmacocinetici ai rifabutinei și Nevirapinei. Rifabutina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Cu toate acestea, datorită variabilității mari între pacienți, unii pacienți pot prezenta creșteri ale concentrațiilor în cazul expunerii la rifabutină și pot prezenta un risc crescut de intoxicație la rifabutină. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție.
Rifampicină 600 mg o dată pe zi	ASC a rifampicinei ↔ 1,11 (0,96-1,28) $C_{\min}$ a rifampicinei ND $C_{\max}$ a rifampicinei ↔ 1,06 (0,91-1,22) ASC a nevirapinei ↓ 0,42 $C_{\min}$ a nevirapinei ↓ 0,32 $C_{\max}$ a nevirapinei ↓ 0,50 comparativ cu datele anterioare.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a rifampicinei și Nevirapină Teva (vezi pct. 4.4). Medicii care trebuie să trateze pacienți infectați concomitent și cu tuberculoză, și a căror schemă de tratament conține Nevirapină Teva, pot lua în considerare înlocuirea acestuia cu rifabutină.
ANTIFUNGICE		
Fluconazol 200 mg o dată pe zi	ASC a fluconazolului ↔ 0,94 (0,88-1,01) $C_{\min}$ de fluconazol ↔ 0,93 (0,86-0,1) $C_{\max}$ de fluconazol ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expunerea la nevirapină: ↑100 % În comparație cu datele anterioare, în care a fost administrată doar nevirapina.	Datorită riscului crescut de expunere la Nevirapină Teva, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu prudență, iar pacienții trebuie monitorizați atent.
Itraconazol 200 mg o dată pe zi	ASC a itraconazol-ului ↓ 0,39 $C_{\min}$ de itraconazol ↓ 0,13 $C_{\max}$ de itraconazol ↓ 0,62 Nevirapină: nu a apărut o diferență semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai nevirapinei.	Atunci când aceste două medicamente sunt administrate concomitent, trebuie luată în considerare creșterea dozei de itraconazol.

Ketoconazol 400 mg o dată pe zi	ASC a ketoconazol-ului ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} de ketoconazol ND C _{max} de ketoconazol ↓ 0,56 (0,42-0,73) Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei: ↑ 1,15-1,28 comparativ cu datele anterioare.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de ketoconazol și Nevirapină Teva (vezi pct. 4.4).
ANTIVIRALE PENTRU HEPATITA CRONICĂ B SAU C		
Adefovir	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Adefovir nu influențează niciunul dintre izomerii CYP comuni cunoscuți ca fiind implicați în metabolismul medicamentos uman și care sunt excretați pe cale renală. Nu este de așteptat nicio interacțiune relevantă clinic.	Adefovir și Nevirapină Teva pot fi administrare concomitent fără ajustarea dozelor.
Boceprevir	Boceprevir este parțial metabolizat de CYP3A4/5. Administrarea concomitentă de boceprevir împreună cu medicamente care induc sau inhibă CYP3A4/5 pot să mărească sau să micșoreze expunerea. Concentrațiile plasmatice minime de boceprevir au scăzut atunci când au fost administrate cu un INNRT, cu o cale metabolică similară nevirapinei. Rezultatul clinic al acestei scăderi observate a concentrațiilor minime de boceprevir nu a fost evaluat în mod direct.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de boceprevir și Nevirapină Teva (vezi pct 4.4).
Entecavir	Entecavir nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a entecavirului, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Entecavir și Nevirapină Teva pot fi administrare concomitent fără ajustarea dozelor.
Interferoni (pegilat interferon alfa 2a și alfa 2b)	Interferonii nu prezintă efecte cunoscute asupra CYP 3A4 sau 2B6. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Interferonii și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Ribavirin	Rezultatele studiilor <i>in vitro</i> au arătat un antagonism redus al nevirapinei la adefovir (vezi pct. 5.1), fapt neconfirmat în studiile clinice și nu se așteaptă o scădere a eficacității. Ribavirin nu inhibă enzimele citocromului P450, și studiile de toxicitate nu au dovedit faptul că	Ribavirin și Nevirapină Teva pot fi administrare concomitent fără ajustarea dozelor.

	ribavirin induce enzimele hepatice. Nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	
Telaprevir	Telaprevir este metabolizat la nivel hepatic de către CYP3A și este un substrat al glicoproteinei P. Alte enzime pot fi implicate în metabolism. Administrarea concomitentă de telaprevir și de medicamente care induc CYP3A și/sau gp-P pot micșora concentrațiile plasmatice ale telaprevir. Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea medicament-medicament dintre telaprevir și nevirapină, cu toate acestea, studiile privind interacțiunea dintre telaprevir cu un INNRT cu o cale metabolică similară nevirapinei au demonstrat o micșorare a concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente. Rezultatele studiilor DDI la telaprevir cu efavirenz indică faptul că este necesară precauție atunci când telaprevir este administrat concomitent cu inductori P450.	Se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent telaprevir și nevirapină. Dacă se administrează concomitent cu Nevirapină Teva, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de telaprevir.
Telbivudină	Telbivudina nu este un substrat, inductor sau un inhibitor al sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP450). Având în vedere calea metabolică a telbivudinei, nu se așteaptă nicio interacțiune medicament-medicament relevantă clinic.	Telbivudina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTIACIDE		
Cimetidină	Cimetidină: nu se observă niciun efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai cimetidinei. C_{min} a nevirapinei ↑ 1,07	Cimetidina și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
ANTITROMBOTICE		
Warfarină	Interacțiunea între nevirapină și medicamentul antitrombotic warfarină este complexă, cu potențial de creștere și scădere a timpului de coagulare atunci când sunt administrate concomitent.	Este necesară monitorizarea atentă a activității anticoagulante.
CONTRACEPTIVE		
Acetat de medroxiprogesteron depot (AMPD) 150 mg la fiecare 3 luni	ASC a AMPD ↔ C_{max} a AMPD ↔ C_{min} a AMPD ↔ Nevirapină ASC ↑ 1,20 Nevirapină C_{max} ↑ 1,20	Administrarea concomitentă de nevirapină nu influențează efectul de inhibare a ovulației al AMPD. AMPD și Nevirapină Teva pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.

Etinil estradiol (EE) 0,035 mg	ASC a EE ↓ 0,80 (0,67-0,97) C _{min} de EE ND C _{max} de EE ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Contraceptivele orale hormonale nu trebuie utilizate ca unică metodă contraceptivă de către femeile care utilizează Nevirapină Teva (vezi pct. 4.4). Dozele corespunzătoare de contraceptive hormonale (orale, sau alte forme de administrare) altele decât AMPD în asociere cu Nevirapină, nu au fost stabilite din punct de vedere al siguranței și eficacității.
Noretindronă (NET) 1,0 mg (o dată pe zi)	ASC a NET ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) C _{min} a NET ND C _{max} a NET ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGEZICE/OPIOIDE		
Doza individuală de metadonă	ASC a metadonei ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} a metadonei ND C _{max} a metadonei ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacienții tratați cu metadonă, care încep tratamentul cu Nevirapină Teva trebuie monitorizați pentru evidențierea sevrajului, iar doza de metadonă trebuie ajustată corespunzător.
MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare	Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot scădea dacă se administrează concomitent medicamente din plante medicinale pe bază de sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>). Aceasta se datorează inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului și/sau a proteinelor de transport de către sunătoare.	Medicamentele din plante medicinale pe bază de sunătoare nu trebuie administrate concomitent cu Nevirapină Teva (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, trebuie verificate concentrațiile plasmatice ale nevirapinei și încărcătura virală posibile și trebuie întreruptă administrarea de sunătoare. Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei pot crește dacă se întrerupe administrarea de sunătoare. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Nevirapină Teva. Efectul de inducție enzimatică poate persista pentru cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.

Alte informații:

Metaboliții nevirapinei: Studiile utilizând microzomi din celule hepatice umane au indicat că formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei nu a fost afectată de prezența dapsonei, rifabutinei, rifampicinei sau trimetoprim/ sulfametoxazolului. Ketoconazolul și eritromicina inhibă semnificativ formarea metaboliților hidroxilați ai nevirapinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate în perioada fertilă nu trebuie să utilizeze contraceptive orale drept metodă unică/exclusivă de contracepție, deoarece nevirapina poate scădea concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Datele disponibile în prezent cu privire la femeile gravide nu indică apariția malformațiilor sau a toxicității feto/neonatale. Până în prezent nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la femeile gestante de șobolan și iepure nu s-au observat efecte teratogene (vezi pct.5.3). La gravide nu există studii adecvate și bine controlate. Se vor lua măsuri de precauție dacă se va prescrie nevirapină la gravide (vezi pct. 4.4). Deoarece hepatotoxicitatea apare mai frecvent la femeile care au numărul de celule CD4 mai mare de 250 celule/mm³ cu concentrații plasmatice detectabile de ARN HIV-1 (50 sau mai multe copii/ml), acest lucru trebuie avut în vedere în momentul în care se ia o decizie terapeutică (vezi pct. 4.4). Nu există suficiente dovezi care să ateste că absența riscului crescut de hepatotoxicitate, observat la femeile care au mai fost tratate și care prezintă încărcătură virală plasmatică nedetectată (mai puțin de 50 copii/ml ale HIV-1) și numărul de limfocite CD4 mai mare de 250 celule/mm³ se aplică și la femeile gravide. Toate studiile randomizate asupra acestei probleme au exclus femeile gravide, acestea fiind slab reprezentate atât în studiile de cohortă cât și în metaanalize.

Alăptarea

Nevirapina traversează rapid placenta și se regăsește în laptele matern.

Se recomandă ca mamele infectate cu HIV să nu-și alăpteze sugarii, pentru a evita riscul transmiterii postnatale a HIV și acele mame să întrerupă alăptarea dacă li se administrează nevirapină.

Fertilitatea

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere s-a observat afectarea fertilității la șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt disponibile studii specifice privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați asupra faptului că pot prezenta reacții adverse, cum sunt fatigabilitate în timpul tratamentului cu Nevirapină Teva. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje. Dacă pacienții manifestă fatigabilitate, trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse asociate cu nevirapina, cel mai frecvent raportate în timpul tuturor studiilor clinice, au fost erupții cutanate, reacții alergice, hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, fatigabilitate, febră, cefalee și mialgii.

Experiența după punerea pe piață a medicamentului a arătat că cele mai grave reacții adverse sunt sindromul Stevens-Johnson/necroliza epidermică toxică, hepatite grave/insuficiență hepatică gravă și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice caracterizate prin erupții cutanate cu simptome sistemice cum sunt febră, artralgii, mialgii și limfadenopatie, plus afectări viscerale, cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Sumarul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse care pot fi datorate administrării de nevirapină. Frecvența estimată are la bază cumularul datelor din studiile clinice pentru reacțiile adverse considerate a avea legătură cu tratamentul cu nevirapină.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente	granulocitopenie
Mai puțin frecvente	anemie

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente	hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice angioedem, urticarie)
Mai puțin frecvente	reacție anafilactică
Rare	reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente	cefalee
-----------	---------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	greață, vărsături, durere abdominală, diaree
-----------	--

Tulburări hepatobiliare

Frecvente	hepatită [(inclusiv hepatotoxicitate severă și care pune viața în pericol) (1, 9%)]
Mai puțin frecvente	icter
Rare	hepatită fulminantă (care poate fi letală)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente	erupții cutanate (12,5 %)
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens Johnson / necroliză epidermică toxică (care poate fi letală) (0,2 %), angioedem, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente	artralgie, mialgie
---------------------	--------------------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente	pirexie, oboseală
-----------	-------------------

Investigații diagnostice

Frecvente	valori anormale ale testelor funcției hepatice (valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, transaminaze crescute, valori serice crescute ale aspartataminotransferazei, valori serice crescute ale gamma-glutamil transferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, hipertransaminemie).
Mai puțin frecvente	valori scăzute ale fosforului din sânge; valori crescute ale tensiunii arteriale

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiul 1100.1090, din care s-au primit majoritatea reacțiilor adverse (n=28) raportate, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o incidență mai mare a evenimentelor de granulocitopenie (3,3%), comparativ cu cei tratați cu nevirapină (2,5%).

Reacțiile anafilactice au fost observate în cursul supravegherii după punerea pe piață dar nu au fost observate în cadrul studiilor clinice controlate, randomizate. Categoria de frecvență a fost estimată prin calcul statistic pe baza numărului total de pacienți expuși la nevirapină în studiile clinice controlate randomizate (n= 2718).

Scăderea valorilor fosforului din sânge și creșterea tensiunii arteriale au fost observate în studii clinice în care au fost administrate concomitent tenofovir/emtricitabină.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

De asemenea, au fost raportate următoarele reacții adverse când nevirapina a fost utilizată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale: pancreatită, neuropatie periferică și trombocitopenie. Aceste reacții adverse sunt, de obicei, asociate cu alte medicamente antiretrovirale și poate fi de așteptat să apară când nevirapina este utilizată în asociere cu alte medicamente; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste reacții adverse să se datoreze tratamentului cu nevirapină. Rareori au fost raportate cazuri de insuficiență hepato – renală.

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență avansată la inițierea terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Pielea și țesuturile subcutanate

Cea mai frecventă reacție adversă clinică a nevirapinei este erupția cutanată, cea datorată nevirapinei apărând la 12,5 % dintre pacienții la care s-au efectuat studii controlate cu regimuri terapeutice asociate.

Tipurile de erupții cutanate sunt de obicei erupții cutanate eritematoase maculo-papuloase ușoare până la moderate, cu sau fără prurit, localizate pe trunchi, față și extremități. S-a raportat hipersensibilitate (reacție anafilactică, angioedem și urticarie). Erupțiile cutanate apar singure sau în contextul reacției adverse cu eozinofilie și simptome sistemice, caracterizate prin erupție cutanată cu simptome constituționale cum sunt febră, artralgii, mialgii și limfadenopatie plus afectări viscerale cum sunt hepatită, eozinofilie, granulocitopenie și disfuncție renală.

Reacții cutanate severe și care pun viața în pericol au apărut la pacienții tratați cu nevirapină, incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). S-au raportat cazuri letale de SSJ, NET și reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice. Majoritatea formelor severe de erupții cutanate au apărut în primele 6 săptămâni de tratament și unele au necesitat spitalizare, iar un pacient a necesitat intervenție chirurgicală (vezi pct.4.4).

Ficat și căi biliare

Cele mai frecvente anomalii ale testelor de laborator observate sunt creșterile valorilor testelor funcției hepatice (TFH), incluzând ALAT, ASAT, GGT, bilirubina totală și fosfataza alcalină. Creșterile asimptomatice ale valorilor GGT sunt cele mai frecvente. S-au raportat cazuri de icter. La pacienții tratați cu nevirapină s-au raportat cazuri de hepatită (hepatotoxicitate severă și care a pus în pericol viața, incluzând cazuri letale de hepatită fulminantă). Cel mai bun semn care anunță un eveniment hepatic grav, a fost reprezentat de valorile crescute ale testelor funcției hepatice comparativ cu valorile inițiale. Primele 18 săptămâni de tratament constituie o perioadă critică care necesită o monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Bazându-se pe experiența dintr-un studiu clinic la 361 copii și adolescenți, în majoritate tratați cu tratament asociat cu ZDV sau/și ddI, cele mai frecvente evenimente adverse legate de nevirapină raportate au fost similare cu cele observate la adulți. Granulocitopenia a fost mai frecvent observată la copii. În cadrul unui studiu clinic deschis (ACTG 180) granulocitopenia, apărută ca interacțiune medicamentoasă, a apărut la 5/37 (13,5 %) dintre pacienți. În ACGT 245, un studiu dublu-orb,

controlat placebo, frecvența apariției granulocitozei, determinată de medicament, a fost 5/305 (1,6 %). La acest grup populațional s-au raportat cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson sau un sindrom de tranziție Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru supradozajul cu nevirapină. S-au raportat cazuri de supradozaj cu nevirapină la doze cuprinse între 800-6000 mg pe zi, pentru o perioadă de până la 15 zile. Pacienții au prezentat edem, eritem nodos, oboseală, febră, cefalee, insomnie, greață, infiltrate pulmonare, erupții cutanate, vertij, vărsături, creșterea valorilor transaminazelor și scăderea greutății. Toate aceste efecte se ameliorează în momentul în care se întrerupe tratamentul cu nevirapină.

Copii și adolescenți

A fost raportat un caz de supradozaj accidental masiv în cazul unui nou-născut. Doza ingerată a fost de 40 ori doza recomandată de 2 mg/kg și zi. Au fost observate neutropenie ușoară, izolată și hiperlactatemie, care au dispărut spontan în interval de o săptămână fără complicații clinice. Un an mai târziu dezvoltarea copilului a rămas normală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AG01.

Mecanism de acțiune

Nevirapina este un INNRT al HIV-1. Nevirapina este un inhibitor necompetitiv al HIV-1 revers transcriptazei, dar nu are un efect inhibitor semnificativ din punct de vedere biologic asupra HIV-2 revers transcriptazei sau asupra ADN polimerazelor eucariote α , β , γ sau δ .

Activitatea antivirală *in vitro*

Nevirapina are o valoare mediană CI₅₀ (concentrație inhibitorie 50 %) de 63 nM comparativ cu o varietate de izolate HIV-1 de grup M, de subtipurile A, B, C, D, F, G și H și formele circulante recombinante (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG și CRF12_BF replicate pe celule renale 293 embrionare umane. Într-o varietate de 2923 izolate clinic HIV-1, între care predomină subtipul B, valoarea mediană CI₅₀ a fost 90 nM. Valori similare CI₅₀ au fost obținute când a fost măsurată activitatea antivirală a nevirapinei pe celule mononucleare din sânge periferic, macrofage derivate din monocite sau linii de celule limfoblastice.

Nevirapina nu are activitate antivirală *in vitro* față de izolatele HIV-1 din grupul O sau față de izolatele HIV-2.

Nevirapina în asociere cu efavirenz prezintă o puternică activitate antagonistă anti-HIV-1 *in vitro* (vezi pct. 4.5) și a potențat antagonismul inhibitorului de protează ritonavir sau al inhibitorului de fuziune enfuvirtidă. Nevirapina în asociere cu inhibitorii de protează amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir și tipranavir, și cu INRT abacavir, didanozidă, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir și zidovudină, potențează activitatea sinergică anti HIV-1. Activitatea anti-HIV-1

a nevirapinei a fost antagonizată *in vitro* de medicamentul anti-VHB adefovir și de medicamentul anti-VHC ribavirin.

Rezistență

În culturi de celule, izolatele HIV-1 prezintă o sensibilitate scăzută (de 100-250 ori) la nevirapină. Analize genotipice au demonstrat existența mutațiilor Y181C și/sau V106A ale genei RT a HIV-1, în funcție de tulpina virusului și de linia de celule utilizată. Timpul de apariție al rezistenței la nevirapină în culturile de celule nu a fost modificat atunci când nevirapina a fost utilizată împreună cu alți câțiva INNRT.

Analizele genotipice pe tulpinile izolate de la pacienții netratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care au prezentat eșec virologic (n=71) după ce li s-a administrat nevirapină o dată pe zi (n=25) sau de două ori pe zi (n=46) în asociere cu lamivudină și stavudină timp de 48 săptămâni, au arătat că tulpinile izolate de la 8/25 pacienți și respectiv 23/46 pacienți, au avut una sau mai multe dintre următoarele substituții asociate cu rezistență la INNRT: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L și M230L.

Rezistență încrucișată

In vitro s-a observat apariția rapidă a tulpinilor de HIV care prezintă rezistență încrucișată la INNRT. După eșecul virologic la nevirapină, este de așteptat apariția rezistenței încrucișate la delavirdină și efavirenz. În funcție de rezultatele testelor de rezistență poate fi administrat ulterior un tratament care să conțină etravirină. Rezistență încrucișată între nevirapină și alți inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV sau inhibitori de intrare HIV este puțin probabilă deoarece enzimele țintă implicate sunt diferite. În mod similar, potențialul unei rezistențe încrucișate între nevirapină și INRT este redus deoarece moleculele au diferite locuri de legare de revers transcriptază.

Rezultate clinice

Nevirapina a fost evaluată atât la pacienții netratați anterior, cât și la pacienții tratați anterior.

Studii la pacienți netratați anterior

Studiul 2NN

Studiul dublu 2NN a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric, prospectiv, care a comparat două medicamente INNRT, nevirapină și efavirenz, administrate individual și simultan.

1216 pacienți netratați anterior antiretroviral, cu ARN HIV-1 plasmatic inițial > 5000 copii/ml au fost înrolați pentru administrarea nevirapină 400 mg o dată pe zi, nevirapină 200 mg de două ori pe zi, efavirenz 600 mg o dată pe zi sau nevirapină (400 mg) și efavirenz (800 mg) o dată pe zi, plus stavudină și lamivudină timp de 48 săptămâni.

Criteriul final principal, eșecul terapeutic, a fost definit ca mai puțin de o scădere de 1 log₁₀ a ARN HIV-1 plasmatic în primele 12 săptămâni sau două măsurători consecutive a peste 50 copii/ml începând din săptămâna a 24-a sau evoluția afecțiunii.

Vârsta medie a fost de 34 ani și circa 64 % din pacienți au fost bărbați, numărul mediu de limfocite CD4 a fost 170 și 190 celule pe mm³ în grupul tratat cu nevirapină de două ori pe zi și, respectiv, în grupul tratat cu efavirenz. Nu au existat diferențe semnificative între caracteristicile demografice și inițiale ale grupurilor de tratament.

Compararea eficacității primare predeterminate a fost efectuată între grupul tratat cu nevirapină de două ori pe zi și grupul tratat cu efavirenz.

Tratamentul cu nevirapină administrată de două ori pe zi și tratamentul cu efavirenz nu au fost semnificativ diferite ($p=0,091$) în termeni de eficacitate, măsurată prin eșecul terapeutic sau oricare dintre componentele eșecului terapeutic, inclusiv eșecul virologic.

Administrarea concomitentă de nevirapină (400 mg) cu efavirenz (800 mg) a fost asociată cu cea mai mare frecvență de apariție a reacțiilor adverse și cu cea mai mare rată de eșec terapeutic (53,1 %). Deoarece tratamentul cu nevirapină asociată cu efavirenz nu a avut eficacitate sporită și a determinat mai multe reacții adverse decât fiecare medicament luat separat, acest tratament nu este recomandat.

Douăzeci la sută dintre pacienții tratați cu nevirapină de două ori pe zi și 18 % dintre pacienții tratați cu efavirenz au suferit cel puțin o reacție adversă de gradul 3 sau 4. Hepatita clinică raportată ca reacție adversă clinică a apărut la 10 (2,6 %) și 2 (0,5 %) pacienți din grupurile tratate cu nevirapină de două ori pe zi, respectiv cu efavirenz. Proporția pacienților care au prezentat cel puțin o reacție de gradul 3 sau 4 asociată cu hepatotoxicitate determinată prin analize de laborator a fost de 8,3 % pentru nevirapină administrată de două ori pe zi și 4,5 % pentru efavirenz. Dintre pacienții care au prezentat reacții de gradul 3 sau 4 asociate cu hepatotoxicitate determinată prin analize de laborator, proporția pacienților suprainfectați cu virusul hepatitei B sau C a fost de 6,7 % și 20,0 % în grupul tratat cu nevirapină de două ori pe zi, respectiv 5,6 % și 11,1 % în grupul tratat cu efavirenz.

Studiul de urmărire pe trei ani 2NN

Acesta este un studiu retrospectiv, multicentric, care compară eficacitatea antivirală după 3 ani de tratament cu nevirapină și efavirenz în combinație cu stavudină și lamivudină, la pacienți care au participat la studiul 2NN din săptămâna 49 până în săptămâna 144. Pacienți care au participat la studiul 2NN și care încă erau monitorizați activ în săptămâna 48, când studiul a fost închis, și erau încă sub tratament la clinica unde se desfășoară studiul, au fost rugați să participe la acest studiu. Criteriile finale principale (procentul pacienților cu eșec terapeutic) și criteriile finale secundare ale studiului, precum și schema terapeutică principală au fost similare studiului inițial 2NN.

Un răspuns durabil referitor la nevirapină pentru cel puțin trei ani a fost dovedit în acest studiu și cu privire la eșecul terapeutic, a fost demonstrată o echivalență cu o marjă de 10 % între nevirapină 200 mg de două ori pe zi și efavirenz. Ambele, criteriile finale principale ($p=0,92$) și criteriile finale secundare au arătat că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între efavirenz și nevirapină 200 mg de două ori pe zi.

Studii la pacienți tratați anterior

Studiul NEFA

Studiul NEFA este un studiu controlat, prospectiv, randomizat, care evaluează opțiunile terapeutice la pacienți cu încărcătură virală nedetectabilă, la care schema de tratament pe bază de inhibitori de protează (IP), a fost schimbată cu nevirapină, efavirenz sau abacavir.

Studiul a evaluat 460 pacienți adulți cu concentrații plasmatice de ARN-HIV-1 mai mici de 200 c/ml cel puțin în ultimele șase luni, și tratați cu doi inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază și cel puțin un IP, care au fost randomizați pentru schimbarea IP cu nevirapină (155 pacienți), efavirenz (156) sau abacavir (149).

Criteriile finale principale au fost decesul, evoluția afecțiunii spre sindromul imunodeficienței dobândite sau o creștere a concentrațiilor plasmatice de ARN HIV-1 la 200 copii/ml sau peste această valoare.

La 12 luni, estimările Kaplan-Meier referitoare la probabilitatea de a atinge criteriile finale principale au fost de 10 % în grupul tratat cu nevirapină, 6 % în grupul tratat cu efavirenz și de 13 % în grupul tratat cu abacavir ($p=0,10$ conform unei analize a intenției de tratament).

Incidența totală a reacțiilor adverse a fost semnificativ mai mică (61 pacienți, sau 41 %) în cadrul grupului tratat cu abacavir decât în grupul tratat cu nevirapină (83 pacienți, sau 54 %) sau cu efavirenz (89 pacienți, sau 57 %). Un număr semnificativ de mic de pacienți din grupul tratat cu abacavir

(9 pacienți, sau 6 %) au întrerupt medicamentul în cadrul studiului din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu cei din grupul tratat cu nevirapină (26 pacienți, sau 17 %) sau efavirenz (27 pacienți, sau 17 %).

Transmiterea perinatală

Au fost efectuate numeroase studii care au evaluat administrarea nevirapinei cu privire la transmiterea perinatală, în special HIVNET 012. Acest studiu a demonstrat o reducere semnificativă a transmiterii prin administrarea unei doze unice de nevirapină (13,1 % (n = 310) la grupul tratat cu nevirapină, comparativ cu 25,1 % (n = 308) la grupul cărui i s-a administrat un regim ultra-scurt cu zidovudină (p = 0.00063)).

Administrarea de nevirapină în monoterapie a fost asociată cu dezvoltarea rezistenței la INNRT. Administrarea unei doze unice de nevirapină mamei sau sugarului poate conduce la scăderea eficacității în cazul în care schema de tratament HIV care utilizează nevirapină este inițiată mai târziu în termen de 6 luni sau mai puțin la acești pacienți. Combinația altor antivirale cu o doză unică de nevirapină a atenuat apariția rezistenței la nevirapină. Atunci când sunt accesibile alte medicamente antiretrovirale, administrarea unei doze unice de nevirapină ar trebui combinată cu medicamente antiretrovirale cu eficacitate suplimentară (așa cum se recomandă în ghidurile terapeutice recunoscute internațional).

Până în prezent, relevanța clinică a acestor date la populațiile din Europa nu a fost stabilită. În plus, în cazul în care se utilizează nevirapină în doză unică pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV-1, riscul de hepatotoxicitate la mamă și copil nu poate fi exclus.

Copii și adolescenți

Rezultatele analizei studiului clinic de 48 săptămâni din Africa de Sud BI 1100.1368 confirmă că dozele de nevirapină de 4/7 mg/kg și 150 mg/m² administrate la grupurile de copii și adolescenți netratați anterior au fost bine tolerate și eficace. În ambele grupuri de tratament, s-a observat o îmbunătățire marcată a procentului de celule CD4+ după 48 de săptămâni. De asemenea, ambele scheme terapeutice au fost eficace în reducerea încărcăturii virale. În acest studiu de 48 săptămâni nu s-au observat date de siguranță neașteptate la nici unul dintre grupurile de tratament studiate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: nevirapina este rapid absorbită (>90 %) după administrare orală la voluntari sănătoși și la adulți infectați cu HIV-1. Biodisponibilitatea absolută la 12 adulți sănătoși după administrarea unei doze unice a fost de 93 ± 9 % (media SD) pentru un comprimat de 50 mg și de 91 ± 8 % pentru soluția orală. Concentrațiile plasmatice maxime ale nevirapinei de $2 \pm 0,4$ μg/ml (7,5 μM) s-au atins după 4 ore de la administrarea unei doze unice de 200 mg. După administrarea de doze multiple, concentrațiile maxime ale nevirapinei par să crească liniar la doze între 200-400 mg/zi. Datele raportate în literatură de la 20 pacienți infectați HIV arată la starea de echilibru C_{max} de 5,74 μg/ml (5,00-7,44) și C_{min} de 3,73 μg/ml (3,20-5,08) și ASC de 109,0 h*μg/ml (96,0-143,5) la pacienți care utilizează 200 mg nevirapină de 2 ori pe zi. Alte date publicate susțin aceste concluzii. Eficacitatea pe termen lung este mai probabilă la pacienți ale căror concentrații ale nevirapinei depășesc 3,5 μg/ml.

Distribuție: nevirapina este lipofilă și este în principal neionizată la pH-ul fiziologic. După administrarea intravenoasă la adulți sănătoși, volumul aparent de distribuție (V_{dss}) al nevirapinei a fost de $1,21 \pm 0,09$ l/kg sugerând că nevirapina este distribuită larg în organismul uman. Nevirapina traversează rapid placenta și este găsită în lapte. Nevirapina la concentrații plasmatice cuprinse între 1-10 μg/ml se leagă în proporție de aproximativ 60 % de proteinele plasmatice. Concentrația nevirapinei în lichidul cefalorahidian la om (n = 6) a fost de 45 % (± 5 %) din concentrația plasmatică; acest procent este aproximativ egal cu fracțiunea nelegată de proteinele plasmatice.

Biotransformare și eliminare: studiile *in vivo* efectuate la om și studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că nevirapina este biotransformată masiv pe calea citocromului P450, în câțiva metaboliți hidroxilați. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani sugerează că metabolizarea oxidativă a nevirapinei este mediată în principal de izoenzimele citocromului P450 din grupa CYP3A deși alte izoenzime pot avea un rol secundar. Într-un studiu de masă echilibru/excreție la 8 voluntari

sănătoși, de sex masculin cărora li s-a administrat doza de nevirapină de 200 mg de 2 ori pe zi până la starea de echilibru, urmată de o doză unică de 50 mg de ^{14}C – nevirapină, aproximativ $91,4 \pm 10,5\%$ din doza marcată radioactiv a fost recuperată, calea urinară ($81,3 \pm 11,1\%$) reprezentând principala cale de excreție comparativ cu materiile fecale ($10,1 \pm 1,5\%$). Mai mult de 80 % din radioactivitatea din urină a fost determinată de glucuronoconjugatii metaboliților hidroxilați. Astfel, calea de metabolizare prin intermediul citocromului P450, glucuronoconjugarea și excreția urinară a metaboliților glucuronoconjugati, reprezintă principala cale de biotransformare și de eliminare a nevirapinei la om. Numai o mică fracțiune ($<5\%$) din radioactivitatea urinară (reprezentând $<3\%$ din doza totală) a fost formată din substanța inițială; prin urmare, excreția renală joacă un rol minor în eliminarea substanței inițiale.

Nevirapina a dovedit acțiune inductoare a enzimelor hepatice ale citocromului P450. Farmacocinetica autoinducției se caracterizează printr-o creștere de aproximativ 1,5-2 ori a clearance-ului oral aparent al nevirapinei, dacă tratamentul continuă de la o singură doză pe zi la 200-400 mg/zi pentru 2-4 săptămâni. De asemenea, autoinducția poate determina o scădere corespunzătoare a timpului de înjumătățire plasmatic terminal de la aproximativ 45 ore (doză unică) la aproximativ 25-30 ore după administrarea repetată de doze de 200-400 mg/zi.

Grupe de populații speciale:

Disfuncția renală: Farmacocinetica nevirapinei administrată în doză unică s-a comparat la 23 pacienți cu disfuncție renală ușoară ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), moderată ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) sau severă ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), insuficiența renală sau boală renală în ultim stadiu (ESRD) necesitând dializă și 8 pacienți cu funcție renală normală ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Insuficiența renală (ușoară, moderată sau severă) nu a determinat modificări semnificative ale farmacocineticii nevirapinei. Totuși, pacienții cu ESRD necesitând dializă au prezentat o reducere de 43,5 % a ASC a nevirapinei după o perioadă de expunere de o săptămână. De asemenea, au fost determinate acumulări de hidroximetaboliți ai nevirapinei în plasmă. Aceste rezultate sugerează că suplimentarea tratamentului cu nevirapină cu o doză de nevirapină 200 mg în plus după fiecare dializă ar ajuta la compensarea efectelor dializei asupra clearance-ului nevirapinei. Altfel, pacienți cu $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ nu necesită o ajustare a dozei de nevirapină.

Disfuncție hepatică: A fost efectuat un studiu la starea de echilibru pentru a măsura insuficiența hepatică, prin compararea a 46 pacienți cu fibroză hepatică ușoară ($n=17$: scor Ishak 1-2), moderată ($n=20$: scor Ishak 3-4) sau severă ($n=9$: scor Ishak 5-6, Child-Pugh A în 8 pct., nu se aplică pentru scorul Child-Pugh 1).

Pacienților din studiu li s-a administrat tratament antiretroviral conținând nevirapină 200 mg de două ori pe zi, cu cel puțin 6 săptămâni înainte de testarea farmacocinetică, cu o durată medie a tratamentului de 3,4 ani. În acest studiu, nu au apărut modificări în ceea ce privește profilul farmacocinetic după doze repetate al nevirapinei și al celor cinci metaboliți oxidativi.

Cu toate acestea, aproximativ 15 % dintre acești pacienți cu fibroză hepatică au concentrațiile minime ale nevirapinei peste 9000 ng/ml (de 2 ori mai mare decât media uzuală a concentrației minime). Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție, în vederea evidențierii toxicității induse de medicament.

Într-un studiu farmacocinetic cu o doză unică de 200 mg nevirapină, la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Child-Pugh A, $n=6$; Child-Pugh B, $n=4$), o creștere semnificativă a ASC a nevirapinei a fost observată la un pacient Child-Pugh B cu ascită, ceea ce sugerează că pacienții cu agravare a funcției hepatice și ascită pot prezenta risc de acumulare a nevirapinei în circulația sistemică. Deoarece nevirapina își induce propriul metabolism la doze repetate, studiul cu doză unică poate să nu reflecteze impactul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii după doze repetate (vezi pct. 4.4).

Grupe de populații în funcție de sex și persoane vârstnice

În studiul multinațional 2NN, grupul populațional farmacocinetic din substudiul de 1077 pacienți a fost format incluzând 391 femei. Pacienții femei au avut un clearance al nevirapinei mai mic cu 13,8 % decât pacienții bărbați. Această diferență nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. Deoarece nici greutatea corporală și nici indicele de masă corporală (IMC) nu au influențat clearance-ul nevirapinei, efectul asupra sexului nu poate fi explicat prin dimensiunea corporală. Farmacocinetica nevirapinei la adulții infectați cu HIV-1 nu pare să se modifice cu vârsta (interval 19-68 ani) sau rasa (negri, hispanici sau caucazieni). Nevirapina nu a fost evaluată în mod deosebit la pacienții peste 65 ani.

Copii și adolescenți

Datele privind parametrii farmacocinetici ai nevirapinei au provenit din două surse majore: un studiu clinic de 48 săptămâni la copii și adolescenți din Africa de Sud (BI 1100.1368), incluzând 123 pacienți HIV-1 pozitivi, netratați anterior, cu vârste cuprinse între 3 luni și 16 ani; și o analiză consolidată a protocoalelor din cinci grupuri de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) incluzând 495 pacienți cu vârste între 14 zile și 19 ani.

Datele de farmacocinetică de la 33 pacienți (vârsta medie între 0,77-13,7 ani) dintr-un grup intensiv de selecție demonstrează că clearance-ul nevirapinei crește o dată cu creșterea vârstei, în concordanță cu creșterea suprafeței corporale. Administrarea dozei de 150 mg/m² de două ori pe zi (după perioada de inițiere de două săptămâni cu 150 mg/m² pe zi) produce o medie geometrică sau media concentrațiilor minime de nevirapină între 4-6 μg/ml (ca rezultat al datelor de la pacienții adulți). În plus, concentrațiile minime ale nevirapinei determinate prin cele două metode au fost comparabile.

Analiza consolidată a protocoalelor 245, 356, 366, 377 și 403 ale grupurilor de studii clinice SIDA la copii și adolescenți (GSCSCA) permit evaluarea copiilor cu vârstă mai mică de 3 luni (n=17) înrolați în aceste studii GSCSCA. Concentrațiile plasmatice ale nevirapinei s-au încadrat în intervalul valorilor observate la adulți și la restul populației formate din copii și adolescenți, dar variabilitatea interindividuală a fost mai mare, în special la grupul de vârstă de două luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat riscuri deosebite la om, altele decât cele observate în cadrul studiilor clinice bazate pe studiile convenționale de siguranță, farmacologie, toxicitate după doze repetate și genotoxicitate. În studiile de carcinogenitate, nevirapina a indus tumori hepatice la șobolan și șoarece. Aceste constatări sunt cel mai probabil legate de faptul că nevirapina este un puternic inductor al enzimelor hepatice și nu datorită unui mod de acțiune genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Lactoză (sub formă de monohidrat)
Povidonă K25
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj pentru inițierea tratamentului

Blistere din PVC/PE/PVdC - Al sau blistere din OPA/Al/PVC - Al, de culoare albă, opace.
Cutii cu 14 comprimate (ambalaj tip calendar).

Ambalaje pentru continuarea tratamentului

Blistere din PVC/PE/PVdC - Al sau blistere din OPA/Al/PVC - Al, de culoare albă, opace.
Cutii cu 60 sau 120 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/09/598/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 Noiembrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 August 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța
Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- Planul de management al riscului (PMR)

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nevirapină Teva 200 mg comprimate
nevirapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg (sub formă de nevirapină anhidră).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză: vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
60 comprimate
120 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA
MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE
PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nevirapină Teva 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nevirapină Teva 200 mg comprimate
nevirapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER (AMBALAJ TIP CALENDAR)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nevirapină Teva 200 mg comprimate
nevirapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Nevirapină Teva 200 mg comprimate nevirapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Nevirapină Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nevirapină Teva
3. Cum să utilizați Nevirapină Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nevirapină Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nevirapină Teva și pentru ce se utilizează

Nevirapină Teva aparține unui grup de medicamente numite antiretrovirale, utilizate în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV-1).

Substanța activă a medicamentului dumneavoastră se numește nevirapină. Nevirapina aparține unui grup medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Reverstranscriptaza este o enzimă de care HIV are nevoie pentru a se multiplica. Nevirapina blochează activitatea reverstranscriptazei. Prin blocarea activității reverstranscriptazei Nevirapină Teva ajută la ținerea sub control a infecției HIV-1.

Nevirapină Teva este indicat în tratamentul adulților, adolescenților și copiilor de orice vârstă infectați cu HIV-1. Trebuie să luați Nevirapină Teva împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră vă va recomanda care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

În cazul în care Nevirapină Teva a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz vă rugăm citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nevirapină Teva

Nu utilizați Nevirapină Teva

- dacă sunteți alergic la nevirapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă ați mai luat Nevirapină Teva înainte și a trebuit să opriți tratamentul deoarece ați suferit de:
 - erupție severă pe piele
 - erupție pe piele însoțită de alte simptome cum ar fi:
 - febră
 - formare de vezicule
 - ulceratii la nivelul gurii

- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri ale mușchilor sau articulațiilor
- stare generală de rău
- durere abdominală
- reacții de hipersensibilitate (alergice)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- dacă aveți o afecțiune severă a ficatului
- dacă a trebuit, în trecut, să opriți tratamentul cu nevirapină din cauza modificărilor funcției ficatului dumneavoastră
- dacă luați un medicament conținând substanțe din planta sunătoare (*Hypericum perforatum*). Această substanță din plante poate împiedica Nevirapină Teva să acționeze corect.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nevirapină Teva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
În primele 18 săptămâni de tratament cu Nevirapină Teva este foarte important ca
dumneavoastră și medicul dumneavoastră să vă supravegheați atent dacă apar semne de reacții
adverse hepatice sau reacții pe piele. Acestea pot deveni severe și chiar vă pot pune viața în
pericol. Cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse este în primele 6 săptămâni de
tratament.

Dacă prezentați o erupție cutanată severă sau hipersensibilitate (reacții alergice care pot să apară sub formă de erupție cutanată) însoțită de alte reacții adverse, cum sunt

- febră,
- vezicule,
- ulcerații la nivelul gurii,
- inflamație a ochilor,
- umflarea feței,
- edem generalizat,
- scurtare a respirației,
- dureri musculare sau ale articulațiilor,
- stare generală de rău,
- sau durere abdominală

TREBUIE SĂ ÎNTRERUPEȚI ADMINISTRAREA DE NEVIRAPINĂ TEVA ȘI SĂ LUAȚI
IMEDIAT LEGĂTURA cu medicul dumneavoastră, deoarece astfel de reacții vă pot pune
viața în pericol sau pot duce la deces. Dacă veți avea simptome ușoare de erupție la nivelul
pielii, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, care vă va sfătui dacă să
întrerupeți administrarea Nevirapină Teva.

Dacă manifestați simptome care sugerează o leziune la nivelul ficatului, cum sunt

- pierderea poftei de mâncare,
- stare de rău (greață),
- îngălbenirea pielii (icter),
- durere abdominală

trebuie să întrerupeți administrarea de Nevirapină Teva și să luați legătura imediat cu
medicul dumneavoastră.

Dacă în timpul administrării de Nevirapină Teva, prezentați reacții severe la nivelul
ficatului, pielii sau de hipersensibilitate, NU mai UTILIZAȚI NICIODATĂ Nevirapină Teva
fără să vă adresați medicului dumneavoastră.

Trebuie să luați doza de Nevirapină Teva așa cum v-a fost prescrisă de medicul
dumneavoastră. Acest lucru este deosebit de important, mai ales în timpul primelor 14 zile
de tratament (vezi informații suplimentare în “Cum să utilizați Nevirapină Teva”).

Următorii pacienți prezintă un risc crescut de apariție a leziunilor hepatice:

- de sex feminin
- cei infectați cu virusul hepatitic B sau C
- cu valori anormale ale testelor funcției hepatice
- pacienți netratați anterior cu un număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu Nevirapină Teva (femei cu mai mult de 250 celule/mm³ sau bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).
- pacienți tratați anterior care au concentrații plasmatice detectabile de HIV-1 și număr mai mare de limfocite CD4 la începutul tratamentului cu nevirapină (femei cu mai mult de 250 celule/mm³, bărbați cu mai mult de 400 celule/mm³).

La unii pacienți infectați cu HIV în formă avansată (SIDA) și cu un istoric de infecții oportuniste (boli care definesc SIDA), pot să apară semne și simptome inflamatorii de la infecțiile anterioare curând după începerea terapiei anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, care dă posibilitatea organismului să lupte cu infecții care este posibil să se fi manifestat, dar care nu au prezentat simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

La pacienții tratați cu asocieri de antiretrovirale pot să apară modificări ale țesutului adipos. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale țesutului adipos (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot manifesta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale asociate, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, slăbirea severă a sistemului imunitar și indicele de masă corporală mai mare pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt rigiditate articulară, dureri (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă luați nevirapină și zidovudină în același timp vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesar ca el să vă verifice numărul de globule albe din sânge.

În cazul unei expuneri la HIV, nu luați Nevirapină Teva decât în situația în care ați fost diagnosticat cu HIV și medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru. Nevirapină Teva nu vindecă infecția cu HIV. De aceea, este posibil să continuați să faceți infecții și alte boli asociate infecției cu HIV. Prin urmare, trebuie să rămâneți sub supravegherea regulată a medicului dumneavoastră. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Nu ar trebui utilizat prednison pentru a trata o erupție pe piele care poate fi atribuită administrării de Nevirapină Teva.

Dacă în timpul tratamentului cu Nevirapină Teva luați contraceptive orale (de exemplu “pilule”) sau utilizați alte metode hormonale de contracepție, ar trebui să utilizați contracepția de barieră (de exemplu prezervative) în plus pentru a preveni sarcina și transmiterea infecției HIV.

Dacă sunteți sub tratament hormonal postmenopauză, solicitați sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Dacă luați sau vi se recomandă rifampicină pentru tratamentul tuberculozei, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament împreună cu Nevirapină Teva.

Copii și adolescenți

Comprimatele de Nevirapină Teva pot fi luate de:

- adolescenții în vârstă de 16 ani sau mai mari.
- Copii și adolescenți cu vârstă sub 16 ani, care:
 - au greutatea de 50 kg sau mai mult
 - sau a căror suprafață corporală este mai mare de 1,25 m².

Pentru copiii cu vârstă sub 16 ani care au greutate mai mică de 50 kg sau a căror arie a suprafeței corporale este mai mică de 1,25 m², sunt disponibile alte forme farmaceutice orale de nevirapină care pot fi utilizate, dacă este cazul.

Nevirapină Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate celelalte medicamente pe care le luați înainte de a începe să utilizați Nevirapină Teva. Medicul dumneavoastră ar putea avea nevoie să monitorizeze dacă celelalte medicamente pe care le luați sunt încă eficiente și să modifice dozele. Citiți cu atenție prospectele tuturor celorlalte medicamente anti-HIV, care le luați împreună cu Nevirapină Teva.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat de curând:

- sunătoare (*Hypericum perforatum*, medicament pentru tratarea depresiei)
- rifampicină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- rifabutină (medicament pentru tratamentul tuberculozei)
- macrolide de exemplu claritromicină (medicament pentru tratamentul infecțiilor bacterienei)
- fluconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ketoconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- itraconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- metadonă (medicament folosit pentru tratamentul dependențelor de opiacee)
- wafarină (medicament care reduce formarea cheagurilor din sânge)
- contraceptive hormonale (de exemplu „contraceptive orale”)
- atazanavir (alt medicament pentru tratarea infecției cu HIV)
- lopinavir/ritonavir (alt medicament pentru tratarea infecției cu HIV)
- fosamprenavir (alt medicament pentru tratarea infecției cu HIV)
- efavirenz (alt medicament pentru tratarea infecției cu HIV)
- etravirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- rilpivirină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- delavirdină (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)
- zidovudină (alt medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- boceprevir (medicament pentru tratamentul hepatitei C)
- telaprevir (medicament pentru tratamentul hepatitei C).
- elvitegravir/cobicistat (alt medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV)

Medicul dumneavoastră va monitoriza atent efectul Nevirapină Teva și al oricăruia dintre aceste medicamente dacă le luați împreună.

Dacă efectuați ședințe de dializă renală este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare ajustarea dozei de Nevirapină Teva. Asta deoarece Nevirapină Teva poate fi parțial eliminat din sânge prin dializă.

Nevirapină Teva împreună cu alimente și băuturi:

Nu există restricții în cazul administrării Nevirapină Teva cu alimente sau lichide.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă utilizați Nevirapină Teva trebuie să opriți alăptarea. În general, se recomandă să nu alăptați dacă aveți infecție cu HIV deoarece este posibil ca sugarul dumneavoastră să se infecteze cu HIV prin intermediul laptelui dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Este posibil ca să vă simțiți obosit atunci când luați Nevirapină Teva. Fiți prudenți atunci când vă angajați în activități cum ar fi conducerea și folosirea oricăror utilaje sau mașini. Dacă simțiți oboseală, trebuie să evitați activități potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Nevirapină Teva conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Nevirapină Teva

Nevirapină Teva nu trebuie administrat singur. Trebuie să îl luați împreună cu cel puțin alte două medicamente antiretrovirale. Medicul dumneavoastră vă va recomanda cele mai bune medicamente pentru dumneavoastră.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată este de un comprimat de 200 mg pe zi pentru primele 14 zile de tratament (perioada „de inițiere”). După 14 zile, doza recomandată este de un comprimat de 200 mg de două ori pe zi.

Este foarte important să luați un singur comprimat de Nevirapină Teva pe zi în timpul primelor 14 zile (perioada "de inițiere"). Dacă în această perioadă prezentați orice erupție pe piele, nu creșteți doza ci adresați-vă medicului dumneavoastră.

S-a demonstrat că perioada "de inițiere" de 14 zile a dus la scăderea riscului de apariție a erupțiilor pe piele.

Deoarece Nevirapină Teva trebuie administrat întotdeauna împreună cu alte medicamente antiretrovirale HIV, trebuie să urmați cu grijă instrucțiunile de utilizare pentru celelalte medicamente. Acestea se găsesc în prospectele care însoțesc celelalte medicamente.

Trebuie să continuați să utilizați Nevirapină Teva atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul *“Atenționări și precauții”*, medicul dumneavoastră vă va monitoriza testele funcției ficatului sau reacțiile adverse, cum sunt erupțiile pe piele. În funcție de rezultat, medicul dumneavoastră poate să decidă întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Nevirapină Teva. Medicul dumneavoastră poate apoi să decidă reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Luați Nevirapină Teva comprimate numai pe cale orală. Nu mestecați comprimatele. Puteți lua Nevirapină Teva cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Nevirapină Teva decât trebuie

Nu luați mai mult din Nevirapină Teva decât v-a prescris medicul dumneavoastră și este menționat în acest prospect. În prezent există puține informații privind efectele supradozajului cu Nevirapină Teva. Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă ați luat mai mult decât trebuie din Nevirapină Teva.

Dacă uitați să luați Nevirapină Teva

Încercați să nu uitați o doză. Dacă observați că ați uitat o doză în primele 8 ore, luați doza omisă cât mai repede posibil. Dacă au trecut mai mult de 8 ore de când trebuia luată doza luați numai doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Nevirapină Teva

Administrarea dozelor la timp:

- crește în mare măsură eficacitatea schemei dumneavoastră de terapie asociată cu medicamente antiretrovirale.
- reduce riscul ca infecția dumneavoastră cu HIV să devină rezistentă la medicamentele antivirale pe care le luați.

Este important să continuați să luați corect Nevirapină Teva, așa cum este descris mai sus, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să opriți tratamentul.

Dacă opriți utilizarea Nevirapină Teva pentru mai mult de 7 zile, medicul dumneavoastră vă va îndruma să reîncepeți cu perioada "de inițiere" de 14 zile (descrișă mai sus), înainte de a reveni la administrarea de 2 ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la administrarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Așa cum s-a menționat mai sus la punctul *“Atenționări și precauții”*, cele mai importante reacții adverse ale Nevirapină Teva sunt reacțiile severe pe piele și care pot pune viața în pericol și leziunile hepatice grave. Aceste reacții apar, mai ales, în timpul primelor 18 săptămâni de tratament cu Nevirapină Teva. Prin urmare, aceasta este o perioadă foarte importantă, care necesită monitorizarea atentă de către medicul dumneavoastră.

Dacă observați vreodată orice simptome ale unei erupții pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atunci când apare o erupție pe piele, aceasta este în mod normal ușoară până la moderată. Cu toate acestea, la unii pacienți o erupție pe piele care apare ca o reacție pe piele cu vezicule poate fi severă sau să pună viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică) și au fost înregistrate decese. Majoritatea cazurilor de erupții pe piele, fie severe, fie ușoare/moderate apar în primele 6 săptămâni de tratament.

Dacă apare o erupție pe piele și vă simțiți rău, trebuie să întrerupeți tratamentul și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră.

Pot să apară reacții de hipersensibilitate (alergice). Astfel de reacții pot să apară sub formă de anafilaxie (o formă severă de reacție alergică) caracterizată prin simptome ca:

- erupții trecătoare pe piele
- umflarea feței
- dificultăți la respirație (spasm bronșic)
- șoc anafilactic

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea de asemenea sub formă de erupții trecătoare pe piele însoțite de alte reacții adverse cum sunt:

- febră
- vezicule pe piele
- ulcerații la nivelul gurii
- inflamații ale ochilor
- umflarea feței
- umflarea întregului corp
- scurtarea respirației
- dureri musculare sau ale articulațiilor
- scădere a numărului de globule albe din sânge (granulocitopenie)
- stare generală de rău
- afecțiuni severe ale ficatului sau rinichilor (insuficiență hepatică sau renală).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați erupții trecătoare pe piele și orice alte reacții adverse ale reacției de hipersensibilitate (reacție alergică). Aceste reacții pot pune viața în pericol.

În timpul utilizării Nevirapină Teva, s-au raportat tulburări ale funcției ficatului. Acestea includ câteva cazuri de inflamare a ficatului (hepatită), care poate apărea brusc și poate fi intensă (hepatită fulminantă) și insuficiență hepatică, ambele putând fi letale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele clinice care sugerează afectarea ficatului:

- pierderea poftei de mâncare
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- îngălbenirea pielii (icter)
- durere abdominală

Reacțiile adverse descrise mai jos au apărut la pacienții cărora li s-a administrat nevirapină:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- erupții trecătoare pe piele

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- număr scăzut de celule albe în sânge (granulocitopenie)
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- durere de cap
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- durere abdominală

- scaune moi (diaree)
- inflamare a ficatului (hepatită)
- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- febră
- valori anormale ale testelor funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacție alergică caracterizată prin erupție trecătoare pe piele, inflamare a feței, dificultăți în respirație (spasm bronșic) sau șoc anafilactic
- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- îngălbenire a pielii (icter)
- erupții severe pe piele care pun viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson /necroliză epidermică toxică)
- erupții (urticarie)
- acumulare de lichid sub piele (angioedem)
- dureri ale încheieturilor (artralgii)
- dureri ale mușchilor (mialgii)
- concentrație scăzută de fosfați în sânge
- tensiune arterială crescută

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamare bruscă și intensă a ficatului (hepatită fulminantă).
- reacții produse de medicament cu simptome sistemice (reacții produse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice)

De asemenea, următoarele evenimente au fost raportate la administrarea nevirapinei în asociere cu alte medicamente antiretrovirale:

- număr scăzut de celule roșii sau trombocite din sânge
- inflamația pancreasului
- scădere sau tulburări ale sensibilității la nivelul pielii.

Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu alți agenți antiretrovirali și pot fi de așteptat să apară când Nevirapină Teva este utilizat în asociere cu alți agenți; cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste evenimente să fie determinate de tratamentul cu Nevirapină Teva.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Este posibil să apară o scădere a numărului celulelor albe din sânge (granulocitopenie), care este mai frecventă la copii. O scădere a numărului celulelor roșii din sânge (anemie) care poate fi asociată tratamentului cu nevirapină, a fost observată mai frecvent la copii. Ca și în cazul simptomelor erupției de la nivelul pielii, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre orice reacție adversă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nevirapină Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nevirapină Teva

- Substanța activă este nevirapina. Fiecare comprimat conține nevirapină 200 mg (sub formă de nevirapină anhidră).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, povidonă K 25, amidonglicolat de sodiu (tip 1), dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Cum arată Nevirapină Teva și conținutul ambalajului

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă. O față este marcată cu “N”, cu o linie mediană și “200”. Fața opusă este marcată cu o linie mediană. Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Nevirapină Teva comprimate sunt distribuite în blistere, conținând 14 (ambalaj tip calendar), 60 sau 120 comprimate pe cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

Fabricanți

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat