

**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

## 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Nevirapin Teva 200 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg nevirapina (u bezvodnom obliku).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 168 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele, ovalne, bikonveksne tablete. Jedna strana ima utisnutu oznaku „N“, s razdjelnom crtom i oznakom „200“. Na drugoj strani tablete nalazi se samo utisnuta razdjelna crta. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Nevirapin Teva je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-1 infekcije kod odraslih osoba, adolescenata i djece svih dobnih skupina (vidjeti dio 4.2).

Većina iskustava s nevirapinom odnosi se na kombinaciju s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI-i). Odabir daljnje terapije nakon nevirapina mora se zasnivati na kliničkom iskustvu i testiranju rezistencije (vidjeti dio 5.1.).

### 4.2. Doziranje i način primjene

Nevirapin Teva moraju primjenjivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

#### Doziranje

*Bolesnici u dobi od 16 godina i stariji*

Preporučena doza lijeka Nevirapin Teva je jedna tableta od 200 mg dnevno tijekom prvih 14 dana (ovo uvodno razdoblje je potrebno s obzirom da primijećeno smanjuje učestalost osipa), a nakon toga jedna tableta od 200 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s najmanje dva dodatna antiretrovirusna lijeka.

Za bolesnike koji ne mogu progutati tabletu ili koji imaju tjelesnu masu manju od 50 kg ili čija je površina tijela ispod 1.25 m<sup>2</sup> prema Mosteller formuli, trebali bi uzeti neke druge dostupne oralne oblike koji sadrže djelatnu tvar nevirapin.

U slučaju propuštene doze, ako je prošlo manje od 8 sati od kada je trebala biti uzeta, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako je doza propuštena, a prošlo više od 8 sati, treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

*Na što treba paziti u doziranju*

Bolesnicima kod kojih se tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja uz dozu od 200 mg/dan pojavi osip ne smiju povećavati dozu Nevirapina Teva dok se osip ne povuče. Izolirani se osip mora pomno pratiti

(vidjeti dio 4.4.). Režim doziranja od 200 mg jednom dnevno ne smije se nastaviti dulje od 28 dana, već u takvom slučaju treba odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije.

Bolesnici koji prekinu doziranje nevirapina dulje od 7 dana moraju ponovo početi s preporučenim režimom doziranja uz dvotjedno uvodno razdoblje.

Postoje toksičnosti koje zahtijevaju prekid terapije Nevirapinom Teva (vidjeti dio 4.4).

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina.

##### *Oštećenje bubrega*

Za bolesnike s bubrežnom disfunkcijom koja zahtijeva dijalizu, preporučuje se dodatna doza od 200 mg nevirapina nakon svake dijalize. Bolesnici s klirensom kreatinina  $\geq 20$  ml/min ne zahtijevaju prilagodbu doze, vidjeti dio 5.2.

##### *Oštećenje jetre*

Nevirapin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3.). Nije potrebna prilagodba doze bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nevirapin Teva 200 mg tablete, prema prethodno opisanom rasporedu doziranja, pogodne su za primjenu u veće djece, osobito adolescenata, mlađih od 16 godina s tjelesnom težinom većom od 50 kg ili čija je tjelesna površina veća od  $1,25\text{m}^2$  prema Mostellerovoj formuli.

##### Način primjene

Tablete se uzimaju s tekućinom, i ne smiju se drobiti ili žvakati. Nevirapin Teva se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ponovna primjena u bolesnika u kojih je prethodno liječenje trajno prekinuto zbog teškog osipa, osipa popraćenog općim simptomima, reakcije preosjetljivosti ili kliničkog hepatitisa zbog nevirapina.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) ili osobe koje su u fazi prije liječenja imali AST ili ALT  $> 5 \times$  gornja granica normale (GGN) sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini  $< 5 \times$  GGN.

Ponovna primjena u bolesnika koji su već imali AST ili ALT  $> 5 \times$  GGN tijekom terapije nevirapinom došlo je do ponovne pojave abnormalnosti jetrene funkcije nakon ponovne primjene nevirapina (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenja koncentracija u plazmi te smanjenih kliničkih učinaka nevirapina (vidjeti dio 4.5.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nevirapin Teva se primjenjuje samo s najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka (vidjeti dio 5.1.).

Nevirapin Teva se ne smije primjenjivati kao monoterapija aktivnim antiretrovirusnim lijekom, jer monoterapija bilo kojim antiretrovirusnim lijekom rezultira virusnom rezistencijom.

Prvih 18 tjedana terapije nevirapinom je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje bolesnika kako bi se otkrila mogućnost pojava teških i po život opasnih kožnih reakcija (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)) i ozbiljni hepatitis/zatajenje jetre. Rizik jetrenih poremećaja i kožnih reakcija najveći je tijekom prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik od jetrenih poremećaja postoji i nakon ovog razdoblja te treba nastaviti praćenje u redovitim intervalima. Žene i bolesnici s povišenim brojem CD4 ( $> 250/\text{mm}^3$  u odraslih žena i  $>400/\text{mm}^3$  u odraslih muškaraca) imaju na početku terapije nevirapinom i povišeni rizik jetrenih reakcija ako pri tome bolesnici imaju HIV-1 RNK u plazmi – tj. koncentraciju  $\geq 50$  kopija/ml. S obzirom na slučajeve teške i po život opasne hepatotoksičnosti opažene u kontroliranim i nekontroliranim studijama, uglavnom u bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem u plazmi od 50 kopija/ml ili više, primjena nevirapina ne smije se početi u odraslih žena s brojem CD4 većim od 250 stanica/ $\text{mm}^3$  ili u odraslih muškaraca s brojem CD4 stanica većim od 400 stanica/ $\text{mm}^3$  koji imaju detektibilan HIV 1-RNK u plazmi, osim ako moguće koristi ne nadilaze rizike.

U nekim slučajevima, ozljeda jetre može napredovati unatoč prekidu liječenja. Bolesnici u kojih se razvijaju znaci ili simptomi hepatitisa, teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti moraju prekinuti primjenu nevirapina i odmah potražiti liječničku pomoć. Primjena nevirapina ne smije se ponovo započeti nakon teških jetrenih i kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3.).

Nužno je strogo se pridržavati doze, osobito tijekom 14-dnevnog uvodnog razdoblja (vidjeti dio 4.2.).

#### Kožne reakcije

Teške i po život opasne kožne reakcije, uključujući smrtne ishode, dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uglavnom tijekom prvih 6 tjedana terapije. One uključuju slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije preosjetljivosti karakterizirane osipom, općim simptomima i visceralnim poremećajima. Bolesnici moraju biti intenzivno praćeni tijekom prvih 18 tjedana liječenja. Bolesnike treba pomno pratiti u slučaju pojave izoliranog osipa. Liječenje nevirapinom mora se trajno prekinuti u bolesnika kod kojih se pojavi teški osip ili osip popraćen općim simptomima (kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u mišićima ili zglobovima ili opće loše stanje), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu. Primjena nevirapina se mora trajno prekinuti u svakog bolesnika kod kojeg se pojavi reakcija preosjetljivosti (karakterizirana osipom s općim simptomima, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega), vidjeti dio 4.4.

Primjena Nevirapina Teva u dozama iznad preporučenih može povećati učestalost i ozbiljnost kožnih reakcija, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Opažena je rhabdomioliza kod bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama povezanim s primjenom nevirapina.

Istodobna primjena prednizona (40 mg/dan prvih 14 dana primjene nevirapina) nije smanjila incidenciju osipa povezanog s nevirapinom, a može biti povezana s povećanjem incidencije i težine osipa tijekom prvih 6 tjedana terapije nevirapinom.

Prepoznati su određeni faktori rizika za razvoj ozbiljnih kožnih reakcija; oni uključuju propuste provođenja početnog doziranja od 200 mg dnevno tijekom uvodnog razdoblja te dugog odgađanja javljanja liječniku nakon pojave početnih simptoma. Pokazalo se da su žene rizičnija skupina od muškaraca za razvoj osipa, bez obzira primaju li terapiju nevirapinom ili primaju terapiju koja ne sadrži nevirapin.

Bolesnike je potrebno upozoriti da je osip važna manifestacija toksičnosti nevirapina. Također ih je potrebno upozoriti da odmah obavijeste liječnika o pojavi osipa te na taj način izbjegniju odgodu savjetovanja s liječnikom nakon pojave prvih simptoma. Većina osipa povezanih s nevirapinom

pojavljuju se unutar prvih 6 tjedana od početka terapije. Stoga, bolesnici moraju biti pomno praćeni zbog pojave osipa tijekom tog perioda. Bolesnike također treba upozoriti da se u slučaju pojave osipa, tijekom dvotjednog uvodnog razdoblja, doza ne smije postupno povećavati, dok se ne riješi osip. Režim doziranja jednom dnevno od 200 mg ne smije trajati dulje od 28 dana te je tada potrebno odrediti alternativno liječenje zbog mogućeg rizika od nedostatne izloženosti lijeku i razvoja rezistencije virusa.

Svaki bolesnik koji dobije težak osip ili osip popraćen općim simptomima kao što su vrućica, stvaranje mjehurića, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, bolovi u zglobovima i mišićima ili opća malaksalost mora prekinuti terapiju lijekom i odmah potražiti liječničku pomoć. U tih se bolesnika terapija nevirapinom ne smije ponovo započinjati.

Ako se u bolesnika sumnja na osip povezan s nevirapinom, moraju se učiniti testovi jetrene funkcije. Bolesnici s umjerenim do teškim elevacijama (AST ili ALT  $>5 \times$  GGN) moraju trajno obustaviti terapiju nevirapinom.

Ako dođe do pojave reakcije preosjetljivosti, karakterizirane osipom s općim simptomima kao što su vrućica, artralgija, mialgija i limfadenopatija, uz visceralne poremećaje, kao što su hepatitis, eozinofilija, granulocitopenija i disfunkcija bubrega, terapija nevirapinom mora se trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi (vidjeti dio 4.3.).

### Jetrene reakcije

Teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom, dogodila se u bolesnika liječenih nevirapinom. Prvih 18 tjedana liječenja predstavlja kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje. Rizik od jetrenih reakcija najveći je u prvih 6 tjedana terapije. Međutim, rizik se nastavlja nakon ovog razdoblja te je potrebno nastaviti praćenje u čestim intervalima tijekom liječenja.

Rabdomioliza povezana s primjenom nevirapina opažena je u bolesnika s kožnim i/ili jetrenim reakcijama.

Povišene razine AST ili ALT-a  $\geq 2,5 \times$  GGN i/ili istodobna infekcija hepatitisom B i/ili C na početku antiretrovirusne terapije, povezane su s povećanim rizikom jetrenih nuspojava tijekom antiretrovirusne terapije općenito, uključujući režime koje sadrže nevirapin.

Žene i povišen broj CD4 na početku terapije nevirapinom, prethodno neliječenih, povezan je s povećanim rizikom nastanka jetrenih nuspojava. U žena je rizik simptomatskog oštećenja jetre, obično povezanog s osipom, tri puta viši nego u muškaraca (5,8% naspram 2,2%). Bolesnici obaju spolova prethodno neliječeni, a imaju detektibilnu HIV-1 RNK u plazmi i povišen broj CD4 na početku terapije nevirapinom imaju viši rizik simptomatskog oštećenja jetre uz nevirapin. U retrospektivnom pregledu uglavnom bolesnika s HIV-1 virusnim opterećenjem od 50 kopija/ml ili više u plazmi, žene s brojem CD4  $>250$  stanica/mm<sup>3</sup> imaju 12 puta viši rizik simptomatskih jetrenih nuspojava u usporedbi sa ženama s brojem CD4  $<250$  stanica/mm<sup>3</sup> (11,0% naspram 0,9%). Povećan rizik primijećen je u muškaraca s detektibilnom HIV-1 RNK u plazmi i brojem CD4  $>400$  stanica/mm<sup>3</sup> (6,3% naspram 1,2% za muškarce s brojem CD4  $<400$  stanica/mm<sup>3</sup>). Ovaj povećan rizik toksičnosti koji se temelji na broju CD4 nije uočen u bolesnika s nedetektibilnim (tj.  $< 50$  kopija/ml) virusnim opterećenjem u plazmi.

Bolesnici moraju biti obaviješteni da su jetrene reakcije važan oblik toksičnosti nevirapina, što zahtijeva pomno praćenje tijekom prvih 18 tjedana. Također moraju biti upoznati s činjenicom da, ako primijete simptome koji ukazuju na hepatitis, moraju prekinuti terapiju nevirapinom i odmah potražiti liječničku ocjenu, što uključuje testove jetrenih funkcija.

### Praćenje funkcije jetre

Klinički laboratorijski testovi, koji uključuju testove jetrene funkcije, izvode se prije početka terapije nevirapinom i u odgovarajućim intervalima tijekom terapije.

Prijavljeni su abnormalni rezultati testova jetrene funkcije uz primjenu nevirapina, a neki od njih u prvih nekoliko tjedana terapije.

Često se opisuju asimptomatska povišenja jetrenih enzima, što ne predstavlja nužno kontraindikaciju za primjenu nevirapina. Asimptomatska povišenja GGT-a nije kontraindikacija za nastavak terapije.

Jetrene testove treba ponavljati svaka dva tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, u trećem mjesecu i zatim redovito nakon toga. Praćenje jetrenih testova je potrebno ukoliko se kod bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na hepatitis i/ili preosjetljivost.

Ako su AST ili ALT  $\geq 2,5$  x GGN prije ili tijekom liječenja, testovi jetre moraju se pratiti češće na redovitim liječničkim kontrolama. Nevirapin se ne smije primjenjivati na bolesnicima koji imaju AST ili ALT  $> 5$  x GGN prije početka liječenja sve dok se vrijednosti AST/ALT ne stabiliziraju na razini  $< 5$  x GGN (vidjeti dio 4.3.).

Liječnici i bolesnici moraju pažljivo pratiti pojavu prodromalnih znakova ili nalaza hepatitisa, kao što su anoreksija, mučnina, žutica, bilirubinurija, aholična stolica, hepatomegalija ili osjetljivost jetre. U slučaju pojave navedenih simptoma, bolesnike je potrebno upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć.

**Ako se AST ili ALT povise na  $> 5$  x GGN tijekom liječenja, terapija nevirapinom se mora odmah prekinuti. Ako se AST i ALT vrate na početne vrijednosti te ako bolesnik nema kliničkih znakova ili simptoma hepatitisa, osipa, općih simptoma ili drugih nalaza koji ukazuju na disfunkciju organa, moguće je ponovo uvesti nevirapin na temelju analize svakog pojedinog slučaja, s početnom dozom od 200 mg/dan u trajanju od 14 dana, iza čega slijedi 400 mg/dan. U ovakvim slučajevima potrebno je češće praćenje jetrenih funkcija. Ako se ponovo pojave abnormalnosti u funkciji jetre, terapija nevirapinom mora se trajno prekinuti.**

**Ako dođe do pojave kliničkog hepatitisa karakteriziranog anoreksijom, mučninom, povraćanjem, ikterusom i poremećajima laboratorijskih nalaza (kao što su umjerene ili teške abnormalnosti u testovima jetrenih funkcija (isključujući GGT)), trajno se mora obustaviti terapija nevirapinom. Nevirapin se ne smije ponovo primjenjivati na bolesnicima kojima je terapija bila trajno prekinuta zbog kliničkog hepatitisa uzrokovanog nevirapinom.**

### Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka nisu utvrđene u bolesnika s već značajnim podležećim poremećajima jetre. Nevirapin je kontraindiciran u bolesnika s teškim jetrenim poremećajima (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.3.). Farmakokinetički rezultati ukazuju da je nužan oprez kada se nevirapin primjenjuje bolesnicima s umjerenom disfunkcijom jetre (Child-Pugh B). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom su pod povećanim rizikom od teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo obratite pozornost na važne informacije i o tim lijekovima.

Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te moraju biti praćeni prema standardnoj praksi. Ako postoje dokazi pogoršanja bolesti jetre u ovih bolesnika, nužno je razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

### Ostala upozorenja

Postekspozicijska profilaksa: Teška hepatotoksičnost, uključujući zatajenje jetre koje zahtijeva transplataciju, prijavljena je u osoba koje nisu inficirane HIV-om, a koje su primale višekratne doze nevirapina u svrhu postekspozicijske profilakse (PEP), što nije odobrena indikacija primjene. Ne postoje posebne studije o primjeni nevirapina u indikaciji PEP-a, osobito u smislu trajanja liječenja, te se stoga takva primjena izričito ne preporučuje.

Kombinirana terapija nevirapinom u bolesnika inficiranih HIV-1 nije kurativna; bolesnici i dalje mogu osjećati smetnje povezane s uznapredovalom HIV-1 infekcijom, uključujući oportunističke infekcije.

Iako je dokazano da učinkovita supresija virusa antiretrovirusnim liječenjem značajno smanjuje rizik prijenosa bolesti spolnim putem, preostali rizik se ne može isključiti. Potrebno je poduzeti mjere za sprječavanje prijenosa u skladu s nacionalnim smjernicama.

Hormonska kontracepcija, osim one koja se temelji na primjeni depo-pripravaka medroksiprogesteron-acetata, ne smije biti jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Nevirapin Teva, s obzirom da nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi. Iz tog razloga i radi smanjenja rizika od prijenosa HIV-a, preporučuje se barijerna kontracepcija (npr. kondomi). Nadalje, kada žene u postmenopauzi primjenjuju hormonsku nadomjesnu terapiju tijekom primjene nevirapina, potrebno je pratiti terapijski učinak.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je odgovarajuće klinički liječiti.

U kliničkim ispitivanjima nevirapin je bio povezan s porastom HDL-kolesterola i ukupnim poboljšanjem omjera ukupnog i HDL-kolesterola. Međutim, u odsustvu specifičnih ispitivanja, klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nadalje, nije se pokazalo da nevirapin izaziva poremećaje glukoze.

Osteonekroza: Premda je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili nakon dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (tzv. CART). Bolesnici trebaju potražiti medicinski savjet ukoliko osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Sindrom imonoreaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljno kliničko stanje ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije tipično su opažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, opće i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Potrebna je ocjena svih simptoma upale, a liječenje se određuje prema potrebi. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) također su prijavljeni u postupku imune reaktivacije; međutim, vrijeme do nastupa varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave.

Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i nevirapina. Nadalje, ne preporučuje se kombinacija sljedećih tvari s Nevirapinom Teva: efavirenz, ketokonazol, delavirdin, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (u kombinaciji s kobicistatom), atazanavir (u kombinaciji s ritonavikom), boceprevir, fosamprenavir (ako se primjenjuje istovremeno uz nisku dozu ritonavira) (vidjeti dio 4.5).

Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudin, a osobito pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV-bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod takvih bolesnika potrebno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.

Laktoza: Nevirapin Teva tablete sadrže 336 mg laktoze u maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošljivosti galaktoze, npr. galaktozemija, deficijencija Lapp laktaze, ili malapsorpcija glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

## Pomoćne tvari

### *Laktoza*

Ovaj lijek sadrži 336 mg laktoze po maksimalno preporučenoj dnevnoj dozi. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, npr. galaktozemijom, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nevirapin je induktor CYP3A i potencijalno CYP2B6, s maksimalnom indukcijom koja se događa unutar 2-4 tjedna nakon početka terapije višestrukom dozom.

Tvari koji koriste ovaj metabolički put mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s nevirapinom. Pažljivo praćenje terapijske učinkovitosti lijekova koji se metaboliziraju putem P450 preporučuje se kada se uzimaju u kombinaciji s nevirapinom.

Na apsorpciju nevirapina ne utječu hrana, antacidi, ili lijekovi koji su formulirani s alkalnim puferima.

Podaci o interakcijama prikazani su, ako su dostupni, kao geometrijska srednja vrijednost s 90%-tnim intervalom pouzdanosti (90% CI),

NO = Nije određeno, ↑ = Povećano, ↓ = Smanjeno, ↔ = Bez učinka

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcije	Preporuke s obzirom na istodobnu primjenu
<b>ANTIMIKROBNI LIJEKOVI</b>		
<b>Antiretrovirusni lijekovi</b>		
<b><i>NRTI-i</i></b>		
Didanozin 100-150 mg 2x/dan	Didanozin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozin C <sub>min</sub> NO Didanozin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozin i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Emtricitabin	Emtricitabin nije inhibitor CYP 450 enzima u ljudi.	Nevirapin Teva i emtricitabin se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Abakavir	Abakavir nije inhibirao izoforme citokroma P450 u mikrosomima ljudske jetre.	Nevirapin Teva i abakavir se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Lamivudin 150 mg 2x/dan	Bez promjena vidljivog klirensa i volumena distribucije lamivudina što ukazuje na odsustvo indukcijskog učinka nevirapina na klirens lamivudina.	Lamivudin i Nevirapin Teva se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Stavudin 30/40 mg 2x/dan	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> NO Stavudin C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapin: u usporedbi s povijesnom kontrolom, razine su nepromijenjene.	Stavudin i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tenofovir 300 mg 1x/dan	Razine tenofovira u plazmi ostaju nepromijenjene kada se primjenjuje istodobno s nevirapinom.	Tenofovir i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.



	Razine nevirapina u plazmi nisu bile promijenjene istodobnom primjenom tenofovira.	
Zidovudin 100-200 mg 3x/dan	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C <sub>min</sub> NO Zidovudin C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapin: zidovudin nije imao učinke na farmakokinetiku nevirapina.	Zidovudin i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.  Granulocitopenija se često povezuje sa zidovudinom. Stoga, bolesnici koji istodobno primaju nevirapin i zidovudine te posebno pedijatrijski bolesnici i bolesnici koji primaju više doze zidovudina ili bolesnici sa slabom rezervom koštane srži, osobito osobe s uznapredovalom HIV bolešću, su pod povećanim rizikom od granulocitopenije. Kod tih bolesnika nužno je pažljivo praćenje hematoloških parametara.
<b>NNRTI-i</b>		
Efavirenz 600 mg 1x/dan	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta i Nevirapin Teva (vidjeti dio 4.4.) zbog dodatne toksičnosti i izostanka koristi u odnosu na sam NNRTI (za rezultate 2NN ispitivanja, vidjeti dio 5.1).
Delavirdin	Interakcije nisu ispitivane.	Istodobna primjena Nevirapina Teva s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Etravirin	Istodobna primjena etravirina s nevirapinom može izazvati značajno smanjenje koncentracija etravirina u plazmi i gubitak terapijskog učinka etravirina.	Istodobna primjena Nevirapina Teva s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin	Interakcije nisu ispitivane.	Istodobna primjena Nevirapina Teva s NNRTI-ima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
<b>Inhibitori proteaza</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x/dan 400/100 mg 1x/dan	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavir/r 400/100mg:</u>	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavir/ritonavira i Nevirapina Teva (vidjeti dio 4.4).

	<p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02)  Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60)  Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24)  (u usporedbi s 300/100 mg bez nevirapina)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dan	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)  Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32)  Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Fosamprenavir 1400 mg 2x/dan,	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)  Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85)  Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ne preporučuje se istodobna primjena fosamprenavira i Nevirapina Teva, ako se fosamprenavir ne primjenjuje u kombinaciji istodobno s ritonavirovom (vidjeti dio 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2x/dan	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)  Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96)  Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)  Nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35)  Nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir i Nevirapin Teva mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
Lopinavir/ritonavir (kapsule) 400/100 mg 2x/dan	<p><b>Odrasli bolesnici:</b>  Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)  Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74)  Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Povišenje doze lopinavir/ritonavira na 533/133 mg (4 kapsule) ili 500/125 mg (5 tableta s 100/25 mg svaka) dvaput dnevno s hranom preporučuje se u kombinaciji s Nevirapinom Teva. Prilagodba doze Nevirapina Teva nije potrebna pri istodobnoj primjeni s lopinavirom.
Lopinavir/ritonavir (oralna otopina) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2x/dan	<p><b>Pedijatrijski bolesnici:</b>  Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)  Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82)  Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	Za djecu, povišenje doze lopinavir/ritonavira na 300/75 mg/m <sup>2</sup> dvaput dnevno s hranom treba razmotriti kada se primjenjuje u kombinaciji s Nevirapinom Teva osobito za bolesnike u kojih se sumnja na smanjenu podložnost na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x/dan	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07)	Ritonavir i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez

	Ritonavir $C_{min} \leftrightarrow 0,93$ (0,76-1,14) Ritonavir $C_{max} \leftrightarrow 0,93$ (0,78-1,07)  Nevirapin: Istodobna primjena ritonavira ne vodi do klinički značajne promjene u razinama nevirapina u plazmi.	prilagodbe doze.
Sakvinavir/ritonavir	Ograničeni podaci dostupni za meke želatinaste kapsule sakvinavira pojačane ritonavirirom ne ukazuju na klinički značajnu interakciju između sakvinavira pojačanog ritonavirirom i nevirapinom	Sakvinavir/ritonavir i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x/dan	Nisu provedena specifična interakcijska ispitivanja. Ograničeni podaci dostupni iz ispitivanja faze IIA na bolesnicima inficiranih HIV-om pokazali su klinički beznačajno 20%-tno smanjenje $C_{min}$ tipranavira.	Tipranavir i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
<b>INHIBITORI ULAZA</b>		
Enfuvirtid	Zbog metaboličkog puta ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između enfuvirtida i nevirapina.	Enfuvirtid i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Maravirok 300 mg 1x/dan	Maravirok AUC $\leftrightarrow 1,01$ (0,6 -1,55) Maravirok $C_{min}$ NO Maravirok $C_{max} \leftrightarrow 1,54$ (0,94-2,52) u usporedbi s povijesnom kontrolom  Koncentracije nevirapina nisu mjerene, ne očekuje se učinak.	Maravirok i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
<b>INHIBITORI INTEGRAZE</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcije nisu ispitivane. Kobicistat, inhibitor citokroma P450 3A, značajno inhibira jetrene enzime kao i druge metaboličke puteve. Stoga bi istodobna primjena vjerojatno rezultirala promijenjenim vrijednostima kobicistata i Nevirapina Teva u plazmi.	Istodobna primjena Nevirapina Teva s elvitegravirom u kombinaciji s kobicistatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x/dan	Nisu dostupni klinički podaci. Zbog metaboličkog puta raltegravira ne očekuju se interakcije.	Raltegravir i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
<b>ANTIBIOTICI</b>		
Klaritromicin 500 mg 2x/dan	Klaritromicin AUC $\downarrow 0,69$ (0,62-0,76) Klaritromicin $C_{min} \downarrow 0,44$ (0,30-0,64) Klaritromicin $C_{max} \downarrow 0,77$ (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH klaritromicin AUC $\uparrow 1,42$ (1,16-1,73)	Izloženost klaritromicinu bila je značajno smanjena, a izloženost 14-OH metabolitu povećana. S obzirom da aktivni metabolit klaritromicina ima smanjenu aktivnost protiv <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> ,

	<p>Metabolit 14-OH klaritromicin <math>C_{min}</math>  <math>\leftrightarrow</math> 0 (0,68-1,49)  Metabolit 14-OH klaritromicin <math>C_{max}</math>  <math>\uparrow</math> 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC <math>\uparrow</math> 1,26  Nevirapin <math>C_{min}</math> <math>\uparrow</math> 1,28  Nevirapin <math>C_{max}</math> <math>\uparrow</math> 1,24  u usporedbi s povijesnom kontrolom.</p>	<p>ukupna aktivnost protiv patogena se može promijeniti. Potrebno je razmotriti alternative klaritromicinu, kao što je azitromicin. Preporučuje se pomno praćenje funkcije jetre.</p>
<p>Rifabutin  150 ili 300 mg 1x/dan</p>	<p>Rifabutin AUC <math>\uparrow</math> 1,17 (0,98-1,40)  Rifabutin <math>C_{min}</math> <math>\leftrightarrow</math> 1,07 (0,84-1,37)  Rifabutin <math>C_{max}</math> <math>\uparrow</math> 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin AUC <math>\uparrow</math> 1,24 (0,84-1,84)  Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin <math>C_{min}</math> <math>\uparrow</math> 1,22 (0,86-1,74)  Metabolit 25-O-dezacetilrifabutin <math>C_{max}</math> <math>\uparrow</math> 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Prijavljeno je klinički beznačajno povećanje vidljivog klirensa nevirapina za 9% u usporedbi s povijesnom kontrolom.</p>	<p>Bez značajnog učinka na rifabutin i srednje vrijednosti PK parametara nevirapina. Rifabutin i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze. Međutim, zbog velike interindividualne varijabilnosti neki bolesnici imaju veliko povećanje izlaganja rifabutinu pa rizik toksičnosti rifabutina može biti povećan. Stoga je nužan oprez pri istodobnoj primjeni.</p>
<p>Rifampicin  600 mg 1x/dan</p>	<p>Rifampicin AUC <math>\leftrightarrow</math> 1,11 (0,96-1,28)  Rifampicin <math>C_{min}</math> NO  Rifampicin <math>C_{max}</math> <math>\leftrightarrow</math> 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC <math>\downarrow</math> 0,42  Nevirapin <math>C_{min}</math> <math>\downarrow</math> 0,32  Nevirapin <math>C_{max}</math> <math>\downarrow</math> 0,50  u usporedbi s povijesnom kontrolom.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena rifampicina i Nevirapina Teva (vidjeti dio 4.4.). Liječnici koji trebaju liječiti bolesnike istodobno inficiranih tuberkulozom koji se liječe Nevirapinom Teva mogu, umjesto toga, razmotriti istodobnu primjenu rifabutina.</p>
<b>ANTIFUNGIČI</b>		
<p>Flukonazol  200 mg 1x/dan</p>	<p>Flukonazol AUC <math>\leftrightarrow</math> 0,94 (0,88-1,01)  Flukonazol <math>C_{min}</math> <math>\leftrightarrow</math> 0,93 (0,86-1,01)  Flukonazol <math>C_{max}</math> <math>\leftrightarrow</math> 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin: izloženost <math>\uparrow</math> 100% u usporedbi s povijesnim podacima kada je nevirapin primjenjivan sam.</p>	<p>Zbog rizika od povećanog izlaganja Nevirapinu Teva, nužan je oprez ako se lijekovi primjenjuju istodobno, a bolesnici se moraju pomno pratiti.</p>
<p>Itrakonazol  200 mg 1x/dan</p>	<p>Itrakonazol AUC <math>\downarrow</math> 0,39  Itrakonazol <math>C_{min}</math> <math>\downarrow</math> 0,13  Itrakonazol <math>C_{max}</math> <math>\downarrow</math> 0,62</p> <p>Nevirapin: nije bilo značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima nevirapina.</p>	<p>Povišenje doze itrakonazola mora se razmotriti kada se istodobno primjenjuju ova dva lijeka.</p>
<p>Ketokonazol  400 mg 1x/dan</p>	<p>Ketokonazol AUC <math>\downarrow</math> 0,28 (0,20-0,40)  Ketokonazol <math>C_{min}</math> NO  Ketokonazol <math>C_{max}</math> <math>\downarrow</math> 0,56 (0,42-0,73)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena ketokonazola i Nevirapina Teva (vidjeti dio 4.4.).</p>

	Nevirapin: razine u plazmi ↑ 1,15-1,28 u usporedbi s povijesnom kontrolom	
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA B I C</b>		
Adefovir	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja pokazali su slab antagonizam nevirapina s adefovinom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Adefovir nije utjecao na neku od čestih CYP izoformi za koje se zna da su uključene u metabolizam lijeka u ljudi te se izlučuje renalnim putem. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijekova.	Adefovir i Nevirapin Teva se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Boceprevir	Boceprevir se djelomično metabolizira putem CYP3A4/5. Istodobna primjena boceprevira s lijekovima koji induciraju ili inhibiraju CYP3A4/5 može povećati ili smanjiti izloženost. Najniže koncentracije boceprevira u plazmi bile su smanjene prilikom primjene s NNRTI-om sa sličnim metaboličkim putem kao nevirapin. Klinički ishod ovog primijećenog smanjenja najnižih koncentracija boceprevira nije direktno ocjenjivan.	Ne preporučuje se istodobna primjena boceprevira i Nevirapina Teva (vidjeti dio 4.4).
Entekavir	Entekavir nije supstrat, induktor ili inhibitor enzima citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta entekavira, ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Entekavir i Nevirapin Teva se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Interferoni (pegilirani interferoni alfa 2a i alfa 2b)	Interferoni nemaju poznat učinak na CYP 3A4 ili 2B6. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Interferoni i Nevirapin Teva se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Ribavirin	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja su pokazali slab antagonizam nevirapina s ribavirinom (vidjeti dio 5.1), što nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima te se ne očekuje smanjena djelotvornost. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450 i ne postoje dokazi iz ispitivanja toksičnosti da ribavirin inducira jetrene enzime. Ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Ribavirin i Nevirapin Teva se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Telaprevir	Telaprevir se metabolizira u jetri putem CYP3A te je supstrat P-	Potreban je oprez u istodobnoj primjeni telaprevira s nevirapinom.

	glikoproteina. Drugi enzimi mogu biti uključeni u metabolizam. Istodobna primjena telaprevira i lijekova koji induciraju CYP3A i/ili P-gp može smanjiti koncentracije telaprevira u plazmi. Nisu provedena ispitivanja interakcija među lijekovima telaprevir s nevirapinom. Međutim, ispitivanja interakcija telaprevira s NNRTI-om sa sličnim metaboličkim putem nevirapinu su pokazala smanjene vrijednosti koncentracije oba lijeka. Rezultati DDI ispitivanja telaprevira s efavirenzom ukazuju na potrebu opreza u istodobnoj primjeni telaprevira s induktorima P450.	Ako se uzima istodobno s Nevirapinom Teva, potrebno je razmotriti prilagodbu doze telaprevira.
Telbivudin	Telbivudin nije supstrat, induktor niti inhibitor enzimskog sustava citokroma P450 (CYP450). Zbog metaboličkog puta telbivudina ne očekuju se klinički značajne interakcije među lijekovima.	Telbivudin i Nevirapin Teva se mogu istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
<b>ANTACIDI</b>		
Cimetidin	Cimetidin: nije viđen značajan učinak na PK-parametre cimetidina. Nevirapin $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidin i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
<b>ANTITROMBOTICI</b>		
Varfarin	Interakcije između nevirapina i antitrombotika varfarina su kompleksne, s potencijalom za povećanje i za smanjenje vremena koagulacije, kada se primjenjuju istodobno.	Mora se osigurati pomno praćenje antikoagulacijskih razina.
<b>KONTRACEPTIVI</b>		
Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA) 150 mg svaka 3 mjeseca	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin $C_{max}$ ↑ 1,20	Istodobna primjena nevirapina nije promijenila učinke ovulacijske supresije DMPA. DMPA i Nevirapin Teva mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doze.
Etinil estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE $C_{min}$ NO EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Oralni hormonski kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontracepcije u žena koje uzimaju Nevirapin Teva (vidjeti dio 4.4.). Odgovarajuće doze hormonskih kontraceptiva (oralni ili drugi oblici primjene), osim DMPA, u kombinaciji s nevirapinom nisu utvrđene s obzirom na sigurnost i djelotvornost.
Noretindron (NET) 1,0 mg 1x/dan	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET $C_{min}$ NO NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
<b>ANALGETICI/OPIOIDI</b>		

Doziranje metadona za pojedinog bolesnika	Metadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadon C <sub>min</sub> NO Metadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Bolesnici na metadonskoj terapiji održavanja, a koji započinju terapiju Nevirapinom Teva treba pratiti radi znakova apstinencije te sukladno tome prilagoditi dozu metadona.
<b>BILJNI PRIPRAVCI</b>		
Gospina trava	Razina nevirapina u serumu može se sniziti uz istodobnu primjenu biljnih pripravka gospine trave ( <i>Hypericum perforatum</i> ) zbog indukcijskog učinka lijeka gospine trave na metabolizirajuće enzime i/ili transportne proteine.	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu i Nevirapin Teva ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3.). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, valja provjeriti koncentracije nevirapina i ako je moguće broj virusnih razina te prekinuti primjenu gospine trave. Nakon prekida uzimanja gospine trave razine nevirapina mogu se povisiti pa može biti potrebna prilagodbe doze Nevirapina Teva. Inducirajući učinak se može održati najmanje 2 tjedna nakon prekida liječenja ospinom travom.

#### Ostale informacije:

Metaboliti nevirapina: Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazale su da dapson, rifabutin, rifampicin i trimetroprim/sulfametoksazol nisu utjecali na stvaranje hidrosiliranih metabolita nevirapina, dok su ketokonazol i eritromicin značajno inhibirali njihovo stvaranje.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi oralni kontraceptivi ne smiju se primjenjivati kao jedina metoda kontrole začeca jer nevirapin može sniziti koncentracije tih lijekova u plazmi (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

##### Trudnoća

Trenutno dostupni podaci o primjeni nevirapina u trudnica ne ukazuju na potencijal za uzrokovanje malformacija ili fetalnu/neonatalnu toksičnost. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Reproductivna ispitivanja na gravidnim ženama štakora i kunića nisu ukazala na teratogeni potencijal (vidi dio 5.3.). Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja trudnica. Stoga je nužan oprez u propisivanju nevirapina trudnicama (vidjeti dio 4.4.). S obzirom da je hepatotoksičnost češća u žena s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm<sup>3</sup> s detektabilnim HIV-1 RNK u plazmi (50 ili više kopija/mL), ova stanja moraju biti uzeta u obzir prilikom odluke o terapiji (vidjeti dio 4.4.). Nema dovoljno dokaza za zaključak da je odsutnost povećanog rizika toksičnosti viđen u prethodno liječenih žena na početku primjene nevirapina, s nedektabilnim virusnim opterećenjem (manje od 50 kopija HIV-1/ml u plazmi) i s brojem CD4 stanica iznad 250 stanica/mm<sup>3</sup> također odnosi i na trudnice. Sva randomizirana ispitivanja nevirapina eksplicitno nisu uključivala trudnice, a osim toga, trudnice su tek sporadično zastupljene i u kohornim ispitivanjima i metaanalizama.

##### Dojenje

Nevirapin dobro prolazi posteljicu, a nađen je i u majčinom mlijeku.

Majkama inficiranim HIV-om ne preporučuje se dojenje kako bi se izbjegao rizik postnatalnog prijenosa HIV-a te im se preporučuje prekid dojenja ako primaju nevirapin.

## Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod štakora su uočeni poremećaji plodnosti.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Ne postoje specifična ispitivanja o sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Međutim, bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja Nevirapinom Teva mogu dobiti nuspojave, kao što je umor. Stoga se preporuča oprez prilikom upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnik osjeti umor mora izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad na strojevima.

## **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom nevirapinom u svim kliničkim studijama bile su osip, alergijske reakcije, hepatitis, abnormalni nalazi testova jetrene funkcije, mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, umor, vrućica, glavobolja i mijalgija.

Postmarketinško iskustvo ukazuje da su najozbiljnije nuspojave Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, teški hepatitis/zatajenje jetre i reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemskim simptomima poput vrućice, artralgijske, mijalgije i limfadenopatije, uz visceralne poremećaje poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega. Prvih 18 tjedana liječenja predstavljaju kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4.).

### Tablični prikaz nuspojava

Prijavljeno je da sljedeće nuspojave mogu biti uzročno povezane s primjenom nevirapinom. Procjena učestalosti temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja o nuspojavama za koje se smatra da su povezane s liječenjem nevirapinom.

Učestalost nuspojava klasificirana je prema sljedećim definicijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

Često granulocitopenija  
Manje često anemija

#### **Poremećaji imunološkog sustava**

Često preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikariju)  
Manje često anafilaktička reakcija  
Rijetko reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome

#### **Poremećaji živčanog sustava**

Često glavobolja

#### **Poremećaji probavnog sustava**

Često mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, proljev

#### **Poremećaji jetre i žuči**

Često hepatitis (uključujući tešku i po život opasnu hepatotoksičnost) (1,9%)  
Manje često žutica  
Rijetko fulminantni hepatitis (koji može biti fatalan)

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Vrlo često osip (12,5%)  
Manje često Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (koji mogu biti



fatalni) (0,2%), angioedem, urtikarija

### **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

Manje često artralgiya, mijalgija

### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Često vrućica, umor

### **Pretrage**

Često abnormalni testovi jetrene funkcije (povišena alanin-aminotransferaza, povišene transaminaze; povišena aspartat-aminotransferaza; povišena gama-glutamilttransferaza; povišeni jetreni enzimi; hipertransaminazemija)

Manje često snižene vrijednosti fosfora u krvi, povišeni krvni tlak

### Opis odabranih nuspojava

U ispitivanju 1100.1090, iz kojeg je zaprimljena većina povezanih nuspojava (n=28), incidencija granulocitopenije bila je viša u bolesnika koji su dobivali placebo (3,3%) nego u onih koji su uzimali nevirapin (2,5%).

Anafilaktičke reakcije zabilježene su tijekom post-marketinškog praćenja, ali ne i tijekom randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna, zasnovanog na ukupnom broju bolesnika izloženih nevirapinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n= 2.718).

Snižene vrijednosti fosfora u krvi i povišeni krvni tlak zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima tijekom istovremene primjene tenofovira/emtricitabina.

### *Metabolički parametri*

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4)

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u kombinaciji primjene nevirapina s drugim antiretrovirusnim lijekovima: pankreatitis, periferna neuropatija i trombocitopenija. Ove nuspojave su obično povezane s drugim antiretrovirusnim lijekovima te se mogu očekivati kada se nevirapin primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, nije izgledna povezanost ovih nuspojava s liječenjem nevirapinom. Rijetko su prijavljeni slučajevi sindroma hepato-renalnog zatajenja.

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART), može doći do pojave upalne reakcije do asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Također su prijavljeni autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, vrijeme do nastupa varira te može proći više mjeseci od početka liječenja do njihove pojave (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost ove nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4.)

### *Koža i potkožna tkiva*

Najčešća klinička toksičnost nevirapina je osip, a osip koji se pripisuje nevirapinu uz kombiniranu terapiju u kontroliranim ispitivanjima događa se kod bolesnika 12,5 %.

Osipi su obično blage do umjerene makulopapularno eritematozno izbijanje kožnih promjena, s ili bez svrbeža, na trupu, licu i ekstremitetima. Prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti (anafilaktička reakcija, angioedem i urtikarija). Osip se pojavljuje samostalno ili u sklopu reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome, poput, vrućice, artralgijske, mijalgije i limpadenopatije, te visceralne poremećaje,

poput hepatitisa, eozinofilije, granulocitopenije i disfunkcije bubrega.

Teške i po život opasne kožne reakcije dogodile su se u bolesnika liječenih nevirapinom, uključujući Stevens Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi slučajeva SJS-a, TEN-a i reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome. Većina teških osipa dogodila se unutar prvih 6 tjedana liječenja i pojedini slučajevi su zahtijevali hospitalizaciju, a jedan bolesnik je bio podvrgnut kirurškoj intervenciji (vidjeti dio 4.4.).

#### *Jetra i žuč*

Najčešći opaženi poremećaji laboratorijskih testova su povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, GGT, ukupni bilirubin i alkalnu fosfatazu. Najčešća su bila asimptomatska povišenja razina GGT-a. Prijavljeni su slučajevi žutice. Prijavljeni su i slučajevi hepatitisa (teška i po život opasna hepatotoksičnost, uključujući fulminantni hepatitis sa smrtnim ishodom) u bolesnika liječenih nevirapinom. Najbolji prediktor teškog jetrenog poremećaja jesu povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije na početku liječenja. Prvih 18 tjedana liječenja je kritično razdoblje koje zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4.).

#### ***Pedijatrijska populacija***

Na temelju iskustva kliničkog ispitivanja s 361 pedijatrijskim bolesnikom, od kojih je većina primala kombinirano liječenje sa zidovudinom i/ili didanozinom, najčešće prijavljene nuspojave povezane s nevirapinom bile su slične onima opaženih u odraslih osoba. Granulocitopenija je bila češće opažena u djece. U otvorenom kliničkom ispitivanju (ACTG 180) granulocitopenija povezana s lijekom opažena je u 5/37 (13,5%) bolesnika. U ACTG-u 245, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, učestalost teške granulocitopenije povezane s lijekom bila je 5/305 (1,6%). U ovoj skupini prijavljeni su izolirani slučajevi Stevens Johnsonovog sindroma ili sindroma prijelaza Stevens-Johnsonovog sindroma u toksičnu epidermalnu nekrolizu.

#### Prijava sumnji na nuspojave

Nakon odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika tog lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

#### **4.9 Predoziranje**

Nije poznat antidot pri predoziranju nevirapinom. Prijavljeni su slučajevi predoziranja nevirapinom dozama koje variraju od 800 do 6000 mg na dan do 15 dana. Bolesnici su dobili edeme, *erythema nodosum*, umor, vrućicu, glavobolju, nesanicu, mučninu, plućne infiltrate, osip, vrtoglavicu, povraćanje, povišenje transaminaza i smanjenje težine. Svi ovi učinci povukli su se nakon prekida terapije nevirapinom.

#### Pedijatrijska populacija

Prijavljen je jedan slučaj teškog slučajnog predoziranja novorođenčeta. Unešena doza bila je 40 puta viša od preporučene doze od 2 mg/kg/dan. Opažene su blaga izolirana neutropenija i hiperlaktatemija, koje su spontano nestale unutar jednog tjedna bez kliničkih komplikacija. Nakon jedne godine, razvoj djeteta ostao je normalan.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka J05AG01.

## Mehanizam djelovanja

Nevirapin je NNRTI HIV-a-1. Nevirapin je nekompetitivan inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze, ali nema biološki značajan inhibitory učinak na HIV-2 reverznu transkriptazu ili na eukariotske DNK-polimeraze  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ili  $\delta$ .

## Antivirusna aktivnost *in vitro*

Nevirapin ima medijan  $EC_{50}$  vrijednosti (koncentracija koja postiže 50% inhibicije) od 63 nM protiv HIV-1 niza izolata skupine M podtipova A, B, C, D, F, G, i H te cirkulirajućih rekombinantnih oblika CRF01\_AE, CRF02\_AG i CRF12\_BF koja se replicira u kulturi ljudskih embrionalnih bubrežnih stanica 293. U skupini od 2923 kliničkih izolata u kojima je dominirao podtip B HIV-1, srednja vrijednost  $EC_{50}$  bila je 90 nM. Slične vrijednosti  $EC_{50}$  dobivene su i kada je antivirusna aktivnost nevirapina mjerena u mononuklearnim stanicama iz periferne krvi, makrofagima iz monocita ili limfoblastoidnoj staničnoj liniji. U staničnim kulturama protiv skupine O HIV-izolata ili HIV-2 izolata nevirapin nije imao antivirusnu aktivnost.

*In vitro*, nevirapin u kombinaciji s efavirenzom pokazuje snažni antagonizam anti-HIV-1-aktivnosti (vidjeti dio 4.5.) te s inhibitorom proteaza ritonavinom ili inhibitorom fuzije enfurvitidom rezultira aditivnim do antagonističkim učinkom. Kombinacije nevirapina s inhibitorima proteaze, amprenavirom, atazanavirom, indinavirom, lopinavirom, sakvinavirom i tipranavirom te s NRTI-ima, abakavirom, didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom i zidovudinom rezultiraju aditivnim do sinergističkom antivirusnom aktivnošću. Lijekovi protiv hepatitisa B, adefovir i hepatitisa C, ribavirin, *in vitro* antagoniziraju anti-HIV-1 aktivnost nevirapina.

## Rezistencija

Izolati HIV-a-1 sa smanjenom osjetljivošću (100–250 puta) na nevirapin uočeni su u staničnim kulturama. Genotipska analiza pokazala je mutacije u HIV-1-RT genu Y181C i/ili V106A ovisno o virusnom soju i staničnoj liniji. Vrijeme do pojave otpornosti nevirapina u staničnoj kulturi nije se promijenilo kada se selekcija sojeva temeljila na kombinaciji nevirapina i nekoliko drugih NNRTI-a.

Genotipska analiza izolata dobivenih od bolesnika prethodno neliječenih, a dobili su virološki neuspjeh (n=71) liječenja nevirapinom jednom dnevno (n=25) ili dvaput dnevno (n=46) u kombinaciji s lamivudinom i stavudinom tijekom 48 tjedana, pokazala je da su izolati iz 8/25 odnosno 23/46 bolesnika sadržavali jednu ili više od sljedećih supstitucija združenih s rezistencijom NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L i M230L.

## Ukrižena rezistencija

Brza pojava sojeva HIV-a s ukriženom rezistencijom na NNRTI opažena je *in vitro*. Nakon virološkog neuspjeha nevirapina, očekuje se ukrižena rezistencija i na delavirdin i efavirenz. Ovisno o rezultatima testova rezistencije, u takvim se slučajevima liječenje može nastaviti kombinacijom koja sadrži etravirin. Ukrižena rezistencija na nevirapin i inhibitore proteaza HIV-a, inhibitore integraza HIV-a ili inhibitore ulaska HIV-a nije vjerojatna budući da ti lijekovi djeluju na različite enzime. Također, potencijal ukrižene reaktivnosti nevirapina i NRTI je nizak budući da se ti lijekovi vežu na različita mjesta na reverznoj transkriptazi.

## Klinički rezultati

Nevirapin je ispitan i u liječenju prethodno neliječenih bolesnika i u liječenju bolesnika prethodno liječenih drugim anti-HIV lijekovima.

## Liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

### *Studija 2NN*

2 NN studija dvostrukih nenukleozida je randomizirana, otvorena, multicentrična, prospektivna studija u kojoj su uspoređena dva NNRTI-a – nevirapin i efavirenz – kao monoterapija u odnosu na kombinaciju.

1216 bolesnika prethodno neliječenih antiretrovirusnim lijekovima s HIV-1 RNK u plazmi >5000 kopija/ml primali su nevirapin 400 mg jednom dnevno, nevirapin 200 mg dvaput dnevno, efavirenz 600 mg jednom dnevno ili nevirapin (400 mg) i efavirenz (800 mg) jednom dnevno, plus stavudin i lamivudin tijekom 48 tjedana.

Primarni ishod, terapijski neuspjeh, definiran je kao sniženje plazmatske razine HIV-1 RNK tijekom prvih 12 tjedana ili nalaza dva uzastopna mjerenja koja pokazuju više od 50 kopija/ml nakon 24 tjedana liječenja ili progresija bolesti.

Medijan dobi bio je 34 godine, a oko 64% bolesnika bili su muškarci, medijan broja CD4 stanica bio je 170 i 190 stanica po mm<sup>3</sup> u skupini na nevirapinu dvaput dnevno i skupini na efavirenu. Nije bilo značajnih razlika u demografiji i početnim vrijednostima između liječenih skupina.

Predodređena primarna djelotvornost liječenih skupina bila je uspoređena između nevirapina dvaput dnevno i efavirena.

Nevirapin dvaput dnevno i efavirenz nisu se značajno razlikovali ( $p=0,091$ ) u smislu djelotvornosti mjerene terapijskim neuspjehom ili nekom od komponenti terapijskog neuspjeha, uključujući i virološki neuspjeh.

Istodobna primjena nevirapina (400 mg) i efavirena (800 mg) bila je povezana s najvišom učestalošću kliničkih nuspojava i najvišom stopom terapijskog neuspjeha (53,1%). Kako kombinacija nevirapina i efavirena nije imala dodatnu djelotvornost, a učestalost nuspojava bila je viša nego za svaki lijek zasebno, ova se kombinacija ne preporučuje.

Dvadeset posto bolesnika u skupini na nevirapinu dvaput dnevno i 18% bolesnika na efavirenu imalo je najmanje jednu kliničku nuspojavu 3. ili 4. stupnja. Klinički hepatitis prijavljen kao klinička nuspojava dogodio se u 10 (2,6%) bolesnika na nevirapinu dvaput dnevno i u 2 (0,5%) bolesnika na efavirenu. Udio bolesnika s najmanje jednim laboratorijskim nalazom povezanim s oštećenjem jetre stupnja 3 ili 4 bio je 8,3% za nevirapin primjenjen dvaput dnevno, a 4,5% za efavirenz. Među bolesnicima koji su imali laboratorijske nalaze oštećenja jetre stupnja 3 ili 4, udio onih koji su bili istodobno inficirani s virusom hepatitisa B ili C bio je 6,7% odnosno 20,0% u skupini koja je dobivala nevirapin dvaput dnevno, odnosno 5,6% i 11,1% u skupini koja je dobivala efavirenz.

#### *Trogođišnje praćenje bolesnika u 2NN studiji*

U ovoj retrospektivnoj multicentričnoj studiji uspoređena je antivirusna djelotvornost nevirapina i efavirena u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom tijekom 3 godine u bolesnika koji su sudjelovali u 2NN studiji, od 49. do 144. tjedna. U studiji su sudjelovali bolesnici koji su u 48. tjednu 2NN ispitivanja, kada je ispitivanje završeno, još uvijek bili pod aktivnim praćenjem, te su nastavili liječenje u klinici uključenoj u studiju. Primarni ishodi ispitivanja (postotak bolesnika s neuspjelim liječenjem), sekundarni ishodi ispitivanja i osnovna terapija bili su slični kao i u originalnom 2NN ispitivanju.

Ispitivanje je pokazalo dugotrajan odgovor na nevirapin tijekom najmanje 3 godine i dokazana je ekvivalencija, unutar granice 10% između nevirapina 200 mg dvaput dnevno i efavirena u pogledu neuspjeha liječenja. Dva se liječenja nisu statistički razlikovala niti u primarnim ( $p=0,92$ ) niti u sekundarnim ishodima ispitivanja.

#### Studije o liječenju bolesnika koji su prethodno bili liječeni

##### *NEFA studija*

NEFA je prospektivno, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo opcije liječenja za bolesnike koji su s prethodnog liječenja inhibitorima proteaza prebačeni na nevirapin, efavirenz ili abakavir, a pri tome su imali nedetektabilno opterećenje virusa u plazmi.

Uključeno je 460 odraslih koji su prethodno uzimali dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze i najmanje jedan inhibitor proteaza i koji su tijekom najmanje 6 prethodnih mjeseci imali razine HIV-1 RNK <200 kopija/ml te su prebačeni na nevirapin (155 bolesnika), efavirenz (156) ili abakavir (149). Primarni ishod ispitivanja bila je smrt, progresija u sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) ili porast razina HIV1 RNK do 200 kopija ili više po ml.

Vjerojatnost postizanja primarnog ishoda nakon 12 mjeseci liječenja, procjena po Kaplan-Meieru, bila je 10% za nevirapin, 6% za efavirenz i 13% za abakavir (p=0,10 prema ITT analizi).

Ukupna incidencija nuspojava bila je značajno niža (61 bolesnik, ili 41%) u skupini na abakaviru nego u skupini na nevirapinu (83 bolesnika ili 54%) ili skupini na efavirenu (89 bolesnika ili 57%). Značajno manje bolesnika u skupini na abakaviru (9 bolesnika ili 6%) nego u skupini na nevirapinu (26 bolesnika ili 17%) ili skupini na efavirenu (27 bolesnika ili 17%) prekinulo je uzimanje lijeka zbog nuspojava (vidjeti donju tablicu).

### Perinatalni prijenos

Provedena su brojna ispitivanja primjene Nevirapina Teva u smislu perinatalnog prijenosa, a najznačajnije je HIVNET 012. Ovo ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje prijenosa uz jednokratnu dozu nevirapina (13,1 % (n=310) u skupini na Nevirapinu Teva u odnosu na 25,1% (n=308) u skupini s ultrakratkom primjenom zidovudina (p=0,00063)). Monoterapija Nevirapinom Teva je povezana s razvojem rezistencije na NNRTI. Jednokratna doza nevirapina kod majki ili djece može dovesti do smanjene djelotvornosti ako se režim liječenja HIV-a nevirapinom uvodi kasnije, u roku od 6 mjeseci ili kraćem spomenutim bolesnicima. Kombinacija drugih antiretrovirusnih lijekova s jednokratnom dozom nevirapina smanjuje pojavnost rezistencije na nevirapin. Kada su dostupni drugi antiretrovirusni lijekovi, režim liječenja s jednokratnom dozom Nevirapina Teva se mora kombinirati s dodatnim učinkovitim antiretrovirusnim lijekovima (u skladu s preporukama međunarodno priznatih smjernica).

Klinički značaj ovih podataka u europskim populacijama nije utvrđen. Nadalje, u slučaju kada se nevirapin primjenjuje kao jednokratna doza radi prevencije vertikalnog prijenosa infekcije HIV-om 1, ne može se isključiti rizik od hepatotoksičnosti u majke i djeteta.

### ***Pedijatrijska populacija***

Rezultati analize studije BI 1100.1368 provedene u Južnoj Africi, potvrdili su da se doze nevirapina od 4/7 mg/kg i 150 mg/m<sup>2</sup> dobro podnose i da su učinkovite u liječenju prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika. Znatno poboljšanje postotka CD4+ stanica opaženo je tijekom 48. tjedna u obje skupine. Također, oba režima doziranja bila su učinkovita u smanjenju virusnog opterećenja. U ovom 48-tjednom ispitivanju nisu opaženi neočekivani sigurnosni problemi.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

**Apsorpcija:** Nakon peroralne primjene nevirapin se dobro apsorbira (>90%) u zdravih dobrovoljaca i odraslih s HIV-1 infekcijom. Apsolutna bioraspodjelivost u 12 zdravih odraslih osoba nakon jednokratne doze bila je 93 ± 9% (srednja vrijednost SD) za tabletu od 50 mg i 91 ± 8% za oralnu otopinu. Vršne koncentracije nevirapina u plazmi od 2 ± 0,4 µg/ml (7,5 µM) postignute su 4 sata nakon jednokratne doze od 200 mg. Nakon višekratnih doza, vršne koncentracije nevirapina izgleda da povećavaju linearnost doza u rasponu od 200 do 400 mg/dan. Literaturni podaci temeljeni na 20 HIV-om inficiranih bolesnika ukazuju na stanje dinamičke ravnoteže C<sub>max</sub> od 5,74 µg/ml (5,00-7,44) i C<sub>min</sub> od 3,73 µg/ml (3,20-5,08) te AUC od 109,0 h\*µg/ml (96,0-143,5) u bolesnika koji uzimaju 200 mg nevirapina dvaput dnevno. Drugi objavljeni podaci idu u prilog ovim zaključcima. Dugotrajna djelotvornost najizglednija je u bolesnika u kojih vrijednosti nevirapina prelaze 3,5 µg/ml.

Distribucija: Nevirapin je lipofilan i u osnovi nije ioniziran pri fiziološkom pH. Nakon intravenske primjene u zdravih odraslih osoba volumen distribucije nevirapina (V<sub>dss</sub>) bio je  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, ukazujući na široku distribuciju nevirapina. Nevirapin dobro prolazi placentu i nađen je u majčinom mlijeku. Nevirapin je oko 60% vezan na proteine plazme pri plazmatskim koncentracijama u rasponu 1-10 µg/ml. Koncentracije nevirapina u cerebrospinalnom likvoru ljudi (n=6) bile su 45% ( $\pm 5\%$ ) plazmatskih koncentracija; ovaj omjer otprilike je jednak frakciji koja nije vezana na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija: *In vivo* i *in vitro* ispitivanja u ljudi s pripravcima humanih jetrenih mikrosoma pokazuju da se nevirapin opsežno oksidativno biotransformira posredstvom metabolizma citokroma P450 u nekoliko hidroksiliranih metabolita. *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da je oksidativni metabolizam nevirapina primarno posredovan izoenzimima iz obitelji CYP3A, iako drugi izoenzimi mogu imati sekundarnu ulogu. U studiji na osam zdravih muških dobrovoljaca koji su primali nevirapin 200 mg dvaput dnevno do stanja dinamičke ravnoteže, a zatim su primili jednokratnu dozu od 50 mg <sup>14</sup>C-nevirapina, povrat radioaktivnosti iznosio je otprilike  $91,4 \pm 10,5\%$ . Nevirapin je izlučen primarno urinom ( $81,3 \pm 11,1\%$ ), a tek u manjoj mjeri stolicom ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Više od 80% radioaktivnosti u urinu otpadalo je na konjugate glukuronida hidroksiliranih metabolita. Stoga, metabolizam citokroma P450, konjugacija s glukuronidom i izlučivanje glukuronidnih metabolita urinom predstavljaju primarni put biotransformacije i eliminacije nevirapina u ljudi. Samo mali dio ( $< 5\%$ ) radioaktivnosti u urinu (koji predstavlja  $< 3\%$  ukupne doze) otpada na neizmijenjeni lijek; stoga izlučivanje neizmijenjenog lijeka bubregom ima tek neznatnu ulogu u eliminaciji neizmijenjenog lijeka.

Pokazalo se da nevirapin inducira jetrene citokrom P450 metaboličke enzime. Farmakokinetička autoindukcija karakterizirana je povećanjem vidljivog oralnog klirensa nevirapina za 1,5-2 puta kako se liječenje nastavlja od jednokratne doze do doziranja od 200-400 mg/dan tijekom dva do četiri tjedna. Autoindukcija također rezultira odgovarajućim smanjenjem terminalne faze poluvijeka nevirapina u plazmi s oko 45 sati (jednokratna doza) na oko 25-30 sati nakon višestrukog doziranja 200-400 mg/dan.

#### Posebne populacije

Disfunkcija bubrega: U odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina, CL<sub>Cr</sub>,  $> 80$  ml/min) (n=8), bolesnici s blagom ( $50 \leq \text{CL}_{Cr} < 80$  ml/min), umjerenom ( $30 \leq \text{CL}_{Cr} < 50$  ml/min), teškom ( $\text{CL}_{Cr} < 30$  ml/min) ili terminalnom bubrežnom disfunkcijom (dijalizirani) (n=23) nisu se razlikovali u pogledu farmakokinetike nevirapina. Međutim, u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću koja zahtijeva dijalizu tijekom jednodnevnog ekspozicijskog razdoblja AUC nevirapina bio je za 43,5% smanjen. Došlo je do akumulacije hidroksi metabolita nevirapina u plazmi. Rezultati ukazuju da bi nadomještanje terapije nevirapina s dodatnih 200 mg nevirapina nakon svake dijalize pomoglo uklanjanju učinka dijalize na klirens nevirapina. Inače, bolesnici s  $\text{CL}_{Cr} \geq 20$  ml/min ne zahtijevaju prilagodbu doze nevirapina.

Disfunkcija jetre: Provedeno je ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže u 46 bolesnika s blagom (n=17; Ishak indeks 1-2), umjerenom (n=20; Ishak indeks 3-4), ili teškom (n=9; Ishak indeks 5-6, Child Pugh A u 8 bolesnika, za jednoga Child Pugh indeks nije primjenjiv) fibrozom jetre kao mjerom oštećenja jetre.

Ispitivani bolesnici dobivali su antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala nevirapin u dozi od 200 mg dvaput dnevno u trajanju najmanje od 6 tjedana prije uzimanja uzoraka za farmakokinetičku analizu, a medijan trajanja terapije bio je 3,4 godine. U ovoj studiji, izloženost farmakokinetici višestruke doze nevirapina i pet oksidativnih metabolita nije se mijenjala.

Međutim, otprilike 15% tih bolesnika s fibrozom jetre imalo je koncentracije nevirapina na kraju dozirnog intervala iznad 9000 ng/ml (2 puta višu od uobičajenih prosječnih na kraju dozirnog intervala). Bolesnici s oštećenjem jetre trebali bi se pažljivo pratiti u svrhu dokaza toksičnih učinaka induciranih lijekom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima nevirapina od 200 mg u jednokratnoj dozi u HIV-negativnih

bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), primijećen je značajan porast AUC nevirapina u jednog Child-Pugh B bolesnika s ascitesom, što upućuje da bolesnici s pogoršanjem jetrene funkcije i ascitesom mogu biti pod rizikom akumulacije nevirapina u sistemske cirkulaciji. S obzirom da nevirapin inducira svoj vlastiti metabolizam višestrukim doziranjem, ovo ispitivanje jednokratnom dozom ne može odražavati utjecaj oštećenja jetre na farmakokinetiku višestrukih doza (vidjeti dio 4.4.).

### ***Spol i starije osobe***

Podaci za 1077 bolesnika (391 žena) uključenih u multinacionalnu studiju 2NN iskorišteni su za populacijsku farmakokinetičku analizu. Ukupni klirens nevirapina u žena bio je za 13,8% niži nego u muških bolesnika. Razlika se ne smatra klinički značajnom. S obzirom da ni tjelesna težina niti indeks tjelesne mase (BMI) nisu utjecali na klirens nevirapina, učinak spola ne može se objasniti veličinom tijela. Smatra se da se farmakokinetika nevirapina u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom ne mijenja ovisno o dobi (između 19-68 godina) ili rasi (crnci, Hispanci ili bijelci). Nevirapin nije posebno ispitivan u bolesnika iznad 65 godina starosti.

### ***Pedijatrijska populacija***

Podaci o farmakokinetici nevirapina potječu iz dva velika izvora: 48-tjedno pedijatrijsko ispitivanje u Južnoj Africi (BI 1100.1368) u koje je bilo uključeno 123 HIV-1-pozitivna, antiretrovirusno prethodno neliječena bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina; i skupna analiza pet studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG), uključujući protokole 495 bolesnika u dobi od 14 dana do 19 godina.

Farmakokinetički podaci za 33 bolesnika (dob 0,77–13,7 godina) u skupini u kojoj se intenzivno uzimalo uzorke, pokazali su da se klirens nevirapina povećava s dobi sukladno povećanju površine tijela. Doziranje 150 mg/m<sup>2</sup> dvaput dnevno (nakon uvođenja dva tjedna s dozom od 150 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno) omogućilo je prosječne koncentracije na kraju dozirnog intervala u rasponu od 4 do 6 µg/ml (kako je i planirano, s obzirom na podatke od odraslih). Nadalje, opažene koncentracije nevirapina na kraju dozirnog intervala bile su usporedive među dvjema metodama.

Skupna analiza studija iz programa pedijatrijskih kliničkih ispitivanja AIDS-a (PACTG) protokoli 245, 356, 366, 377, i 403 omogućila je i procjenu pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 mjeseca (n=17). Opažene koncentracije nevirapina u plazmi bile su unutar raspona opaženih u odraslih i u preostalom dijelu pedijatrijske populacije, ali su više varirale između bolesnika, pogotovo u drugom mjesecu života.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazali na posebne opasnosti za ljude osim onih opaženih u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima karcinogenosti, nevirapin je inducirao tumore jetre u štakora i miševa. Ti su nalazi najvjerojatnije posljedica snažne indukcije jetrenih enzima nevirapinom, a ne zbog genotoksičnog učinka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Pomoćne tvari**

celuloza, mikrokristalična  
laktoza (u obliku hidrata)  
povidon K25  
natrijev škroboglikolat (vrste A)  
silicijev dioksid, koloidni  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Pakovanje za početak liječenja

Bijeli neprozirni PVC/PE/PVdC – aluminijski blisteri ili OPA/Alu/PVC – aluminijski blisteri. Kutije sa 14 tableta (kalendarsko pakovanje).

#### Pakovanja za održavanje liječenja

Bijeli neprozirni PVC/PE/PVdC – aluminijski blisteri ili OPA/Alu/PVC – aluminijski blisteri. Kutije sa 60 ili 120 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/598/001-006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. studeni 2009.  
Datum posljednje obnove: 26. kolovoz 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>



## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Ime i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**

**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

**A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Nevirapin Teva 200 mg tablete  
nevirapin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI**

Jedna tableta sadrži 200 mg nevirapina (u bezvodnom obliku)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu: vidjeti uputu za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
60 tableta  
120 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nevirapin Teva 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Nevirapin Teva 200 mg tablete  
nevirapin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER (KALENDARSKO PAKOVANJE)**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Nevirapin Teva 200 mg tablete  
nevirapin

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

Lijek koji više nije odobren



Lijek koji više nije odobren

**B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Nevirapin Teva 200 mg tablete

nevirapin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4

#### U ovoj uputi:

1. Što je Nevirapin Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nevirapin Teva
3. Kako uzimati Nevirapin Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nevirapin Teva
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

#### 1. Što je Nevirapin Teva i za što se koristi

Nevirapin Teva pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

Djelatna tvar Vašeg lijeka zove se nevirapin. Nevirapin pripada skupini lijekova koji djeluju protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV), a zovu se nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). Reverzna transkriptaza je enzim koji je HIV-u potreban da bi se umnažao. Nevirapin zaustavlja rad reverzne transkriptaze. Zaustavljanjem rada reverzne transkriptaze, Nevirapin Teva pomaže u kontroli HIV-1 infekcija.

Nevirapin Teva se koristi u liječenju HIV-1 infekcija kod odraslih osoba, adolescenata i djece bilo koje dobi. Nevirapin Teva morate uzimati zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Liječnik će utvrditi koji su lijekovi najbolji za Vas.

**Ako je Nevirapin Teva propisan Vašem djetetu, imajte na umu da se svi podaci u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u ovom slučaju, molimo, čitajte "Vaše dijete" umjesto "Vi")**

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nevirapin Teva

##### Nemojte uzimati Nevirapin Teva

- ako ste alergični na nevirapin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste prije uzimali Nevirapin Teva te ste morali prekinuti liječenje jer ste patili od:
  - teškog kožnog osipa
  - kožnog osipa s drugim simptomima, na primjer:
    - vrućica
    - pojava mjehurića
    - ranice u ustima
    - upala oka
    - oticanje lica
    - opće oticanje
    - nedostatak zraka
    - bol u mišićima ili zglobovima

- opći osjećaj bolesti
- bol u trbuhu
- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije)
- upala jetre (hepatitis)
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste morali prekinuti liječenje Nevirapinom Teva zbog promjena u funkciji jetre
- ako uzimate lijekove koji sadrže biljnu tvar gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer tvari iz ove biljke mogu zaustaviti pravilno djelovanje Nevirapina Teva.

## Upozorenja i mjere opreza

Savjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Nevirapina Teva. Tijekom prvih 18 tjedana liječenja Nevirapinom Teva, vrlo je važno da Vi i Vaš liječnik pratite znakove reakcija na jetri i koži. One mogu postati teške i čak opasne po život. Tijekom prvih 6 tjedana liječenja rizik od takvih reakcija je najveći.

**Ako dobijete teški osip ili preosjetljivost (alergijske reakcije koje se mogu pojaviti u obliku osipa) popraćene drugim nuspojavama kao što su**

- vrućica,
- pojava mjehurića,
- ranice u ustima,
- upala oka,
- oticanje lica,
- opće oticanje,
- nedostatak zraka,
- bol u mišićima ili zglobovima,
- opći osjećaj bolesti,
- ili bol u trbuhu

**MORATE SMJESTA PREKINUTI UZIMANJE NEVIRAPINA TEVA I ODMAH SE JAVITI LIJEČNIKU** jer takve reakcije mogu biti potencijalno opasne po život te dovesti do smrti.

Ako se ikada imali samo blage simptome osipa bez drugih reakcija, molimo, odmah obavijestite liječnika koji će Vam savjetovati je li potrebno prekinuti uzimanje Nevirapina Teva.

**Ako imate simptome koji ukazuju na oštećenje jetre, kao što su**

- gubitak apetita,
- mučnina,
- povraćanje,
- žuta koža (žutica),
- bol u trbuhu

**prekinite uzimanje Nevirapina Teva i odmah se javite liječniku.**

**Ako razvijete teške jetrene, kožne ili reakcije preosjetljivosti dok uzimate Nevirapin Teva, NIKAD NE UZIMAJTE Nevirapin Teva ponovno bez savjetovanja s liječnikom.**

**Nevirapin Teva uzimajte u dozama koje je propisao liječnik. Ovo je osobito važno unutar prvih 14 dana liječenja (za više informacija vidjeti dio "Kako uzimati Nevirapin Teva").**

Slijedeće skupine bolesnika su pod povećanim rizikom razvoja problema s jetrom:

- žene
- osobe inficirane hepatitisom B ili C
- osobe s poremećenim rezultatima testova jetrene funkcije
- bolesnici prethodno neliječeni antiretrovirusnim lijekovima, s povišenim brojem CD4 stanica na početku terapije Nevirapinom Teva (žene s više od 250 stanica/mm<sup>3</sup>, muškarci s više od 400 stanica/mm<sup>3</sup>)

- bolesnici prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, a koji imaju detektabilnu razinu HIV-1 virusa u plazmi i povišeni broj CD4-stanica na početku terapije (žene s više od 250 stanica/mm<sup>3</sup>, muškarci s više od 400 stanica/mm<sup>3</sup>)

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) i anamnezom oportunističkih infekcija (bolest koja se definira kao AIDS), ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale uzrokovani prethodnim infekcijama. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, osposobljavajući organizam za borbu protiv infekcija koje bi mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma. Ako primijetite simptome infekcije, molimo, odmah obavijestite liječnika.

Pored oportunističkih infekcija, također se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo ljudsko tkivo) nakon početka primjene lijekova za liječenje HIV infekcije. Autoimuni poremećaji se mogu javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo kakve simptome infekcije ili druge simptome kao što su slabost mišića, slabost koja počinje u rukama i stopalima te se miče prema gore u smjeru trupa tijela, palpitacije, tremor ili hiperaktivnost, molimo, odmah obavijestite liječnika kako bi Vam propisao potrebno liječenje.

U bolesnika koji primaju kombiniranu retrovirusnu terapiju može doći do promjena tjelesnih masnoća. Javite se liječniku ako primijetite promjene u tjelesnim masnoćama (vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju pod nazivom osteonekroza (smrt koštanog tkiva uzrokovana gubitkom opskrbe kosti krvlju). Duljina trajanja kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška slabost imunološkog sustava i viši indeks tjelesne mase mogu biti neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (pogotovo u području kuka, koljena i ramena) te teškoće u kretanju. Ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Ako istodobno uzimate nevirapin i zidovudin, molimo, obavijestite svog liječnika jer će Vas možda trebati uputiti na provjeru bijelih krvnih stanica.

Nemojte uzimati Nevirapin Teva nakon izlaganja HIV-u, osim ako Vam je HIV dijagnosticiran i Vaš Vam je liječnik tako rekao. Nevirapin Teva nije lijek koji će izliječiti HIV infekciju. Kod Vas se i dalje mogu javljati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Stoga je važno da ostanete u kontaktu s Vašim liječnikom. I dalje možete prenijeti HIV tijekom uzimanja ovog lijeka, iako se rizik smanjuje učinkovitim antiretrovirusnim liječenjem. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje treba poduzeti kako bi se izbjegao prijenos na druge osobe.

Prednizon se ne smije primjenjivati u liječenju osipa povezanog s Nevirapinom Teva.

Ako uzimate oralne kontraceptive (npr. „pilule“) ili druge hormonske metode kontrole rađanja tijekom liječenja Nevirapinom Teva, trebate koristiti barijernu kontracepciju (npr. kondomi) kako bi dodatno spriječili trudnoću i daljnji prijenos HIV-a.

Ako primete hormonsku terapiju u postmenoapuzi, posavjetujte se s liječnikom prije nego počnete uzimati ovaj lijek. .

Ako uzimate ili Vam je propisan rifampicin za liječenje tuberkuloze, molimo, obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati taj lijek s Nevirapinom Teva.

### **Djeca i adolescenti**

Nevirapin Teva tablete mogu uzimati:

- djeca od 16 i više godina starosti
- djeca ispod 16 godina starosti koja:
  - imaju 50 ili više kilograma
  - čija je površina tijela veća od 1,25 kvadratnih metara

Kod djece mlađe od 16 godina, tjelesne mase manje od 50 kg ili površine tijela manje od 1,25 kvadratnih metara, trebali bi se uzimati drugi dostupni oralni oblici koji sadrže djelatnu tvar nevirapin.

### **Drugi lijekovi i Nevirapin Teva**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika o svim drugim lijekovima koje uzimate prije početka uzimanja Nevirapina Teva. Vaš liječnik će možda morati pratiti ima li Vaš drugi lijek još djelovanje i prilagoditi dozu. Pažljivo pročitajte uputu o lijeku svih drugih lijekova protiv HIV-a koje uzimate u kombinaciji s Nevirapinom Teva.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali:

- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, lijek za liječenje depresije)
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- rifabutin (lijek za liječenje tuberkuloze)
- makrolidi, npr. klaritromicin (lijek za liječenje bakterijskih infekcija)
- flukonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- ketokonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- itrakonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- metadon (lijek koji se primjenjuje u liječenju opijatskih ovisnika)
- varfarin (lijek za smanjenje zgrušavanja krvi)
- hormonske kontraceptive (npr. "pilule")
- atazanavir (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- lopinavir/ritonavir (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- fosamprenavir (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- efavirenz (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- etravirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- rilpivirin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- delavirdin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- zidovudin (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)
- boceprevir (lijek za liječenje hepatitisa C)
- telaprevir (lijek za liječenje hepatitisa C)
- elvitegravir/kobicistat (drugi lijek za liječenje HIV infekcije)

Liječnik će pažljivo pratiti učinak Nevirapina Teva i svakog od ovih lijekova ako ih uzimate zajedno.

Ako ste podvrgnuti dijalizi bubrega, liječnik može razmotriti prilagođavanje doze Nevirapina Teva. Ovo je zato jer se Nevirapin Teva može djelomično isprati iz krvi dijalizom.

### **Nevirapina Teva s hranom i pićem**

Ne postoje ograničenja u uzimanju Nevirapina Teva s hranom i pićem.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Potrebno je prekinuti dojenje ako uzimate Nevirapin Teva. Općenito se preporučuje da ne dojite ako imate infekciju HIV-om jer postoji mogućnost da se Vaše dijete zarazi HIV-om preko Vašeg mlijeka.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom uzimanja Nevirapina Teva možete osjetiti umor. Nužan je oprez ako vršite radnje kao što su upravljanje vozilima ili rad s alatima ili strojevima. Ako osjetite umor, morate izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilima i rad s alatima ili strojevima.

## **Nevirapin Teva sadrži laktozu i natrij**

Ovaj lijek sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati Nevirapin Teva**

Nevirapin Teva se ne smije primjenjivati sam. Potrebno ga je uzimati uz najmanje dva druga antiretrovirusna lijeka. Liječnik će Vam preporučiti lijekove koji Vam najviše odgovaraju.

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Doza:

Doza je jedna tableta od 200 mg na dan tijekom prvih 14 dana liječenja (razdoblje "uvođenja"). Nakon 14 dana, preporučena doza je jedna tableta od 200 mg dvaputa na dan.

Jako je važno da uzimate samo jednu tabletu lijeka Nevirapin Teva na dan tijekom prvih 14 dana (razdoblja "uvođenja"), Ako tijekom tog razdoblja dobijete kožni osip, nemojte povećavati dozu, nego potražite savjet liječnika.

Pokazalo se da razdoblje "uvođenja" u trajanju od 14 dana smanjuje rizik od osipa..

Budući da se Nevirapin Teva uvijek mora uzimati zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima protiv HIV-a, trebate pažljivo slijediti upute za uzimanje tih drugih lijekova koje su priložene uz te lijekove.

Nevirapine Teva potrebno je uzimati onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik.

Kao što je objašnjeno u dijelu "*Upozorenja i mjere opreza*" liječnik će Vas pratiti, odnosno uputiti na jetrene probe ili pratiti je li došlo do razvoja nuspojava poput osipa. Ovisno o rezultatima, liječnik može donijeti odluku o prekidu ili prestanku uzimanja lijeka Nevirapin Teva. Vaš liječnik potom može odlučiti da Vam ponovno počne davati lijek ali u nižoj dozi.

Nevirapin Teva tablete uzimajte samo kroz usta. Ne žvačite tablete. Možete uzimati Nevirapin Teva s hranom ili bez nje.

#### **Ako uzmete više Nevirapina Teva nego što ste trebali**

Ne uzimajte veću dozu nego što je propisao liječnik i nego što je navedeno u ovoj uputi. Trenutno postoji malo informacija o učincima predoziranja Nevirapinom Teva. Ako ste uzeli više Nevirapina Teva nego što ste trebali, obratite se liječniku.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Nevirapin Teva**

Pokušajte ne propustiti dozu. Ako primjetite da ste propustili dozu unutar 8 sati od vremena kad ste ju trebali uzeti, uzmite propuštenu dozu čim je prije moguće. Ako primjetite nakon više od 8 sati kad ste trebali uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

#### **Ako prestanete uzimati Nevirapin Teva**

Uzimanje svih doza u odgovarajuće vrijeme:

- uvelike povećava učinkovitost kombinacije antiretrovirusnih lijekova.

- smanjuje vjerojatnost da HIV infekcija postane otporna na antiretrovirusne lijekove koje uzimate.

Stoga, osim ako Vam liječnik nije rekao da prekinete liječenje, važno je nastaviti uzimati Nevirapin Teva na ispravan način, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

Ako prekinete uzimanje Nevirapina Teva na dulje od 7 dana, liječnik će Vam preporučiti početak s 14-dnevnim "uvodnim" razdobljem (prethodno opisano) još jedanput, prije vraćanja na dozu dvaput dnevno.

Ako imate dodatna pitanja o primjeni ovog lijeka, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, i ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

U liječenju HIV infekcije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razine lipida i glukoze u krvi, što je djelomično povezano s obnovljenim zdravstvenim stanjem i stilom života, a u slučaju lipida u krvi ponekad sa samim lijekovima za HIV. Liječnik će Vas uputiti na testiranja za ove promjene.

**Kao što je navedeno u dijelu «Upozorenja i mjere opreza», najvažnije nuspojave Nevirapina Teva su teške i po život opasne kožne reakcije te teška oštećenja jetre. Ove reakcije događaju se uglavnom u prvih 18 tjedana liječenja Nevirapinom Teva. To je, znači, važno razdoblje koje zahtijeva pomno liječničko praćenje.**

Ako ikad opazite simptome bilo kakvog osipa, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako se osip pojavi, obično je blagog do umjerenog oblika. Međutim, u nekih bolesnika osip, koji se pojavljuje u obliku mjehurića na koži, može biti težak i po život opasan (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), a zabilježeni su i smrtni ishodi. Većina slučajeva, i teškog kao i blagog/umjerenog osipa se javlja u prvih šest tjedana liječenja.

Ako se pojavi osip te ako također osjećate mučninu, morate prekinuti liječenje i odmah se javiti liječniku.

Mogu se javiti reakcije preosjetljivosti (alergije). Takve se reakcije mogu javiti u obliku anafilakse (teški oblik alergijske reakcije) sa simptomima poput:

- osipa
- oticanja lica
- otežanog disanja (bronhijalni spazam)
- anafilaktičkog šoka

Reakcije preosjetljivosti se također mogu javiti kao osip praćen drugim nuspojavama kao što su:

- vrućica
- mjehurići na koži
- ranе u ustima
- upala oka
- oticanje lica
- oticanje cijelog tijela
- nedostatak zraka
- bol u mišićima ili zglobovima
- pad broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- općeniti osjećaj bolesti
- teški problemi s jetrom ili bubrezima (zatajenje jetre ili bubrega).

Odmah obavijestite liječnika ako dobijete osip ili neku drugu nuspojavu reakcije preosjetljivosti (alergijska reakcija). Takve reakcije mogu biti po život opasne.

Abnormalna funkcija jetre prijavljena je uz primjenu Nevirapina Teva. To uključuje neke slučajeve upale jetre (hepatitis), koje mogu biti iznenadne i intenzivne (fulminantni hepatitis), te zatajanje jetre, od kojih oboje mogu biti fatalne.

Obavijestite liječnika ako primijetite neki od kliničkih simptoma koji upućuju na oštećenje jetre:

- gubitak apetita
- mučnina
- povraćanje
- žuta koža (žutica)
- bol u trbuhu

Bolesnici koji su dobivali nevirapin primijetili su niže navedene nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba):

- osip

Često (mogu se javiti do 1 od 10 osoba):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu
- mekana stolica (proljevi)
- upala jetre (hepatitis)
- osjećaj umora
- vrućica
- abnormalni nalazi testova jetrene funkcije

Manje često (mogu se javiti do 1 od 100 osoba):

- alergijska reakcija koju karakteriziraju osip, oticanje lica, problemi pri disanju (bronhospazam) ili anafilaktički šok
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- žuta koža (žutica)
- teški i po život opasni osipi kože (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- koprivnjača (urtikarija)
- tekućina ispod kože (angioedem)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mijalgija)
- snižena razina fosfora u krvi
- povišeni krvni tlak

Rijetko (mogu se javiti do 1 od 1000 osoba):

- iznenadna i intenzivna upala jetre (fulminantni hepatitis)
- reakcija na lijek sa sistemskim simptomima (reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemskim simptomima)

Sljedeći slučajevi također su prijavljeni kada se nevirapin primjenjuje u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima:

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica
- upala gušterače
- smanjenje ili abnormalnost kožnog osjeta.

Ovi slučajevi često se vežu za druge antiretrovirusne lijekove te se njihova pojava može očekivati kada se Nevirapin Teva primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima; međutim, ne čini se da su ovakvi slučajevi uzrokovani liječenjem Nevirapinom Teva.



### **Dodatne nuspojave u djece i adolescenata:**

Može doći do smanjenja broja bijelih krvnih stanica (granulocitopenija), što je češće u djece. Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), koje može biti povezano s terapijom nevirapinom, također je češće opaženo u djece. Kao i u slučaju simptoma pojave osipa, molimo, obavijestite liječnika o svakoj nuspojavi.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanje nuspojava može pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Nevirapin Teva**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije**

### **Što Nevirapin Teva sadrži**

- Djelatna tvar je nevirapin. Svaka tableta sadrži 200 mg nevirapina (u bezvodnom obliku).
- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, laktoza (u obliku hidrata), povidon K25, natrijev škroboglikolat (Vrste A), koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

### **Kako Nevirapin Teva izgleda i sadržaj pakovanja**

Bijele, ovalne, bikonveksne tablete. Jedna strana ima utisnutu oznaku „N“, s razdjelnom crtom i oznakom „200“. Na drugoj strani tablete nalazi se samo utisnuta razdjelna crta. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

Nevirapin Teva tablete dostupne su u blisterima, sa 14 (kalendarsko pakiranje), 60 ili 120 tableta po kutiji. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

### **Proizvođač**

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,

4042 Debrecen,  
Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja  
za stavljanje gotovog lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**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

**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

Ova uputa je posljednji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren