

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Nevirapine Teva 200 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu (vo forme bezvodého nevirapínu).  
Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 168 mg laktózy (ako monohydrát)  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, oválne, bikonvexné tablety. Na jednej strane je vytlačené "N", deliaca ryha a "200". Na druhej strane je vytlačená deliaca ryha. Deliaca ryha iba uľahčuje rozdelenie tablety pre ľahšie prehltnutie a nerozdeľuje tabletu na dve rovnaké časti.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Nevirapine Teva sa indikuje v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi na liečbu dospelých, mladistvých a detí každého veku infikovaných HIV-1 (pozri časť 4.2).

Najviac skúseností s nevirapínom je v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI). Výber dodatočnej terapie po nevirapine má vychádzať z klinickej skúsenosti a skúšok rezistencie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nevirapine Teva majú podávať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

Dávkovanie

*Pacienti 16 roční a starší*

Odporúčaná dávka pre Nevirapine Teva je jedna 200 mg tableta denne počas prvých 14 dní (toto úvodné obdobie sa musí dodržať, pretože sa zistilo, že znižuje frekvenciu výskytu exantému), nasleduje jedna 200 mg tableta dvakrát denne v kombinácii s aspoň dvoma prídavnými antiretrovirusovými činidlami.

Pacienti, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety a ktorí vážia menej ako 50 kg alebo ktorých plocha povrchu tela je menej ako 1,25 m<sup>2</sup> podľa Mostellerovho vzorca, je dostupný ďalší nevirapín obsahujúci perorálnu formu a má sa v prípade potreby užiť.

Ak sa do 8 hodín zistí, že dávka, ktorá sa mala užiť, sa vynechala, pacient má užiť vynechanú dávku čo najskôr. Ak sa dávka vynechá a už ubehlo viac ako 8 hodín, pacient má užiť až nasledujúcu dávku v riadnom čase.

*Stanovisko k manažmentu dávkovania*

U pacientov u ktorých sa počas 14-dňového úvodného obdobia pri užívaní 200 mg denne prejaví ekzantém sa nemá dávka Nevirapine Teva zvyšovať kým ekzantém nebude vyliečený. Lokalizovaný ekzantém sa má dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4). Dávkovací režim 200 mg jedenkrát denne

nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu kvôli možnému riziku poddávkovania a rezistencie.

Pacienti, ktorí prerušili dávkovanie nevirapínu na viac ako 7 dní majú znovu začať s odporúčaným dávkovacím režimom s dvojtýždňovým úvodným obdobím.

Existujú toxicity, ktoré si vyžadujú prerušenie liečby s Nevirapine Teva (pozri časť 4.4).

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Starší ľudia:*

Nevirapín nebol špeciálne skúmaný u pacientov nad 65 rokov.

##### *Poškodená funkcia obličiek*

Pre pacientov s dysfunkciou obličiek, ktorí vyžadujú dialýzu, sa odporúča ďalších 200 mg dávky nevirapínu nasledujúcich po každej dialyzačnej liečbe. Pacienti s CLcr  $\geq$  20 ml/min nevyžadujú úpravu dávkovania, pozri časť 5.2.

##### *Poškodená funkcia pečene*

Nevirapín sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Deti a dospievajúci*

Pri dodržiavaní dávkovacej schémy pre Nevirapine Teva 200 mg tablety opísanej vyššie je tento liek vhodný pre väčšie deti, najmä pre dospievajúcich, do 16 rokov s hmotnosťou viac ako 50 kg alebo s plochou povrchu tela väčšou ako 1,25 m<sup>2</sup> podľa Mostellerovho vzorca.

#### Spôsob podania

Tablety sa majú užívať s tekutinou a nemajú sa drviť alebo žuť. Nevirapine Teva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Opakované podávanie pacientom, ktorí vyžadujú permanentné prerušenie kvôli závažnému ekzantému, ekzantému sprevádzanému konštitucionálnymi symptómami, reakciám z precitlivosti alebo klinickej hepatitíde kvôli nevirapínu.

Pacienti s ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh C) alebo ktorí majú pred liečbou AST alebo ALT  $>$  5 ULN dovedy, kým sa hodnoty AST/ALT nestabilizujú na  $<$  5 ULN.

Opakované podávanie pacientom, ktorí mali v minulosti AST alebo ALT  $>$  5 ULN počas liečby nevirapínom a mali opakované abnormality pečeňových funkcií po opakovanom podaní nevirapínu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s rastlinnými produktami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a redukcie klinického účinku nevirapínu (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nevirapine Teva sa má užívať aspoň s dvoma ďalšími antiretrovirusovými činiteľmi (pozri časť 5.1).

Nevirapine Teva sa nesmie užívať ako jediné účinné antivirotikum, keďže monoterapia akýmkoľvek antivirotikom preukázateľne vyústila do vírusovej rezistencie.

**Prvých 18 týždňov liečby nevirapínom je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladné monitorovanie pacientov na objavenie potenciálneho výskytu ťažkých život ohrozujúcich kožných reakcií (vrátane prípadov Stevensov-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)) a závažnej hepatitídy/zlyhania pečene. Počas prvých 6 týždňov terapie sa vyskytuje zvýšené riziko pečeňových nežiaducich účinkov a kožných reakcií. Avšak, riziko akýchkoľvek pečeňových nežiaducich účinkov pokračuje aj po tomto období a sledovanie musí pokračovať v častých intervaloch. Väčšie riziko pečeňových nežiaducich reakcií má ženské pohlavie a pacienti s vyšším počtom CD4 buniek ( $> 250$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých žien a  $> 400$  buniek/ $\text{mm}^3$  u dospelých mužov) na začiatku terapie s nevirapínom, ak je u pacienta detekovateľná plazmatická HIV-1 RNA – t.j. pri koncentrácii  $\geq 50$  kópii/ml. Pokiaľ prínos neprevažuje riziko nevirapín nesmie byť iniciovaný u dospelých žien s počtom CD4 buniek väčším ako 250 buniek/ $\text{mm}^3$  alebo u dospelých mužov s počtom CD4 buniek väčším ako 400 buniek/ $\text{mm}^3$ , ktorí majú detekovateľnú plazmatickú HIV-1 RNA, keďže sa v kontrolovaných a nekontrolovaných štúdiách, najmä u pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou 50 kópii/ml alebo vyššou, pozorovala závažná a život ohrozujúca hepatotoxicita.**

**V niektorých prípadoch sa pečeňové poškodenie vyvíja aj napriek prerušeniu liečby. Pacienti s rozvíjajúcimi sa znakmi a príznakmi hepatitídy, závažnej kožnej reakcie alebo reakcií z precitlivosti musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Pokiaľ pretrvávajú závažné pečeňové a kožné reakcie a reakcie z precitlivosti, nevirapín sa nesmie znova nasadiť (pozri časť 4.3).**

**Dávka musí byť prísne dodržiavaná, najmä 14-dňové úvodné obdobie (pozri časť 4.2).**

#### Kožné reakcie

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie vrátane fatálnych prípadov sa vyskytli u pacientov liečených nevirapínom hlavne počas prvých 6 týždňov terapie. Toto zahŕňa prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a hypersenzitívnych reakcií charakterizovaných ekzantémom, konštitucionálnych zistení a viscerálnych ťažkostí. Pacienti majú byť počas prvých 18 týždňov liečby intenzívne sledovaní. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní, ak sa objaví lokalizovaný ekzantém. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažký (závažný) ekzantém alebo ekzantém sprevádzaný konštitucionálnymi symptómami (ako horúčka, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov alebo kĺbov či celková nevoľnosť) vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy. Podávanie nevirapínu sa musí permanentne prerušiť u pacientov, u ktorých sa objaví hypersenzitívna reakcia (charakterizovaná ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia), pozri časť 4.4.

Podávanie Nevirapine Teva nad odporúčané dávky môže zvýšiť výskyt a závažnosť kožných reakcií ako je Stevens-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Rabdomyolýza je pozorovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečeňové reakcie spojené s používaním nevirapínu.

Súčasné podávanie prednisonu (40 mg/deň počas prvých 14 dní podávania nevirapínu) neukázalo zníženie výskytu ekzantému spojeného s nevirapínom a môže byť spojené so zvýšeným výskytom a závažnosťou ekzantému počas prvých 6 týždňov terapie s nevirapínom.

Boli identifikované niektoré rizikové faktory rozvoja závažných kožných reakcií; tieto zahŕňajú nedodržanie odporúčaného dávkovania 200 mg denne počas úvodného obdobia a dlhé oneskorenie medzi začiatočnými symptómami a konzultáciou s lekárom. U žien v porovnaní s mužmi sa vyskytuje zvýšené riziko vzniku ekzantému nezávisle od toho, či nevirapine užívajú alebo nie.

Pacientov je potrebné poučiť, že hlavným prejavom toxicity nevirapínu je ekzantém. Na každý ekzantém majú okamžite upozorniť lekára a vyhnúť sa tak oneskoreniu medzi začiatočnými symptómami a lekárskou prehliadkou. Väčšina ekzantémov spojených s nevirapínom sa objavuje počas prvých 6 týždňov od začiatku terapie. Preto sa majú pacienti starostlivo monitorovať na výskyt ekzantému v tomto období. Majú byť inštruovaní, ak sa objaví ekzantém počas dvojtýždňového úvodného obdobia, že dávky sa nebudú zvyšovať, kým ekzantém neustúpi. Dávkovací režim 200 mg jedenkrát denne nemá trvať dlhšie ako 28 dní, v tomto čase treba nájsť alternatívnu liečbu kvôli možnému riziku poddávkovania a rezistencie.

U pacientov, u ktorých sa objavia závažné ekzantémy alebo ekzantémy sprevádzané základnými symptómami ako je horúčka, pľuzgier, perorálne lézie, konjunktivitída, opuch tváre, bolesti svalov a kĺbov, či celkový nepokoj, sa má užívanie lieku prerušiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc. U týchto pacientov nesmie byť opäť liečba s nevirapínom začatá.

Ak je u pacientov podozrenie na ekzantém spojený s podávaním nevirapínu, musia sa urobiť testy pečenej funkcie. U pacientov so stredne závažnými až závažnými hodnotami (AST alebo ALT > 5 ULN) musí byť podávanie nevirapínu trvale prerušené.

Ak sa objavia hypersenzitívne reakcie charakterizované ekzantémom so základnými symptómami ako je horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia, podávanie nevirapínu sa má permanentne zastaviť a podávanie sa nemá obnoviť (pozri časť 4.3).

#### Pečeňové reakcie

U pacientov liečených s nevirapínom sa vyskytla ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré si vyžaduje podrobné monitorovanie. Riziko pečenej reakcie je najvyššie počas prvých 6 týždňov terapie. Toto riziko pretrváva aj po tomto období, takže je v priebehu liečby potrebné kontinuálne monitorovanie v pravidelných intervaloch.

Rabdomyolýza je pozorovaná u pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné a/alebo pečenej reakcie spojené s používaním nevirapínu.

Zvýšené hodnoty AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN a/alebo súčasná infekcia hepatitídy B a/alebo C na začiatku antiretrovírusovej terapie, sú vo všeobecnosti spojené so zvýšeným rizikom pečenej nežiaducich účinkov v priebehu antiretrovírusovej terapie, vrátane režimu obsahujúceho nevirapín.

Ženské pohlavie a vyšší počet CD4 na začiatku terapie nevirapínom u pacientov predtým neliečených sa spájajú so zvýšeným rizikom pečenej nežiaducich reakcií. V porovnaní s mužmi, ženy majú trikrát vyššie riziko symptomatických pečenej nežiaducich účinkov často spojených s ekzantémom (5,8 % oproti 2,2 %), a predtým neliečení pacienti oboch pohlaví s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme s vyšším počtom CD4 na začiatku terapie s nevirapínom majú vyššie riziko symptomatických pečenej nežiaducich účinkov spojených s nevirapínom. V retrospektívnom hodnotení, najmä pacientov s plazmatickou HIV-1 vírusovou záťažou 50 alebo viac kópií/ml, ženy s počtom CD4 > 250 buniek/mm<sup>3</sup> mali 12 krát vyššie riziko symptomatických pečenej nežiaducich reakcií v porovnaní so ženami s počtom CD4 < 250 buniek/mm<sup>3</sup> (11,0 % oproti 0,9 %). Zvýšené riziko bolo pozorované u mužov s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme a s počtom CD4 > 400 buniek/mm<sup>3</sup> (6,3 % oproti 1,2 % pre mužov s počtom CD4 < 400 buniek/mm<sup>3</sup>). Toto zvýšené riziko toxicity na základe hranice počtu CD4 sa nezistilo u pacientov s nedetekovateľnou (t.j. < 50 kópií/ml) plazmatickou vírusovou záťažou.

Pacienti majú byť informovaní, že pečeňové reakcie sú hlavným prejavom toxicity nevirapínu vyžadujúcim dôkladné monitorovanie počas prvých 18 týždňov. Taktiež musia byť informovaní o tom, že pri výskyte symptómov pripomínajúcich hepatitídu musia vysadiť nevirapín a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ktorá má zahrňovať testy pečeňových funkcií.

#### Sledovanie funkcie pečene

Laboratórne vyšetrenia vrátane funkčných parametrov pečene sa majú uskutočniť pred zahájením liečby s nevirapínom a v primeraných intervaloch v priebehu liečby.

Pri nevirapíne boli hlásené abnormality pečeňových funkcií, niektoré v prvých týždňoch liečby.

Asymptomatické zvýšenia pečeňových enzýmov sú často popisované a nie sú bezpodmienečne kontraindikáciou pre podanie nevirapínu. Asymptomatické zvýšenia GGT nie sú kontraindikáciou pokračovania liečby.

Monitorovanie pečeňových testov sa má robiť každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov liečby, v 3. mesiaci a potom pravidelne. Monitoring pečeňových testov sa má vykonať, keď má pacient prejavy a príznaky pripomínajúce hepatitídu a/alebo hypersenzitivitu.

Ak je AST alebo ALT  $\geq 2,5$  ULN pred alebo v priebehu liečby, pečeňové testy majú byť monitorované častejšie počas pravidelných klinických návštev. Nevirapín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú pred liečbou AST alebo ALT  $> 5$  ULN dotedy, kým hodnoty AST/ALT neklesnú na  $< 5$  ULN (pozri časť 4.3).

Lekári a pacienti majú byť ostražití pri prodromálnych príznakoch alebo prejavov hepatitídy ako sú anorexia, nauzea, žltáčka, bilirubinúria, acholická stolica, hepatomegália alebo bolesťivosť pečene. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa takéto príznaky objavia.

**Ak sa AST alebo ALT v priebehu liečby zvýši nad 5 ULN, podávanie nevirapínu musí byť ihneď ukončené. Ak sa AST a ALT vrátia na základnú úroveň a ak pacient nemá klinické prejavy alebo príznaky hepatitídy, ekzantému, konštitucionálnych symptómov alebo iné príznaky svedčiace pre orgánovú dysfunkciu, je možné znovu nasadiť nevirapín, v závislosti od prípadu, s dávkou 200 mg/deň 14 dní, potom následne 400 mg/den. V týchto prípadoch sa vyžaduje častejšie monitorovanie pečene. Ak sa abnormality pečeňových funkcií objavia znova, podávanie nevirapínu sa má trvalo prerušiť.**

**Ak sa objaví klinická hepatitída, charakterizovaná anorexiou, nauzeou, vracaním, žltáčkou A laboratórnymi nálezmi (ako sú stredné alebo ťažké abnormality pečeňových funkcií (vrátane GGT)), podávanie nevirapínu sa musí natrvalo zastaviť. Nevirapín sa nesmie opakovane podať pacientom, u ktorých bolo potrebné trvalé prerušenie liečby z dôvodu klinickej hepatitídy spôsobenej nevirapínom.**

#### Poruchy pečene

Bezpečnosť a účinnosť nevirapínu nebola stanovená u pacientov so signifikantným ochorením pečene. Nevirapín je kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.3). Farmakokinetické výsledky poukazujú na zvýšenú opatnosť, keď sa nevirapín podáva pacientom so stredne ťažkou dysfunkciou pečene (Child-Pugh B). Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombináciou antiretrovírusovej terapie majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych pečeňových nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej terapie s terapiou hepatitídy B alebo C, pozrite si prosím taktiež príslušné informácie pre tieto lieky.

V priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečeňových funkcií a majú

byť monitorovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takého pacienta zaznamená zhoršenie ochorenia pečene musí byť zvážené prerušenie alebo zastavenie liečby.

### Ďalšie upozornenia

Profylaxia po expozícii: Závažná hepatotoxicita, vrátane pečenevého zlyhania vyžadujúceho si transplantáciu, bola hlásená u HIV-neinfikovaných jedincov po užití viacnásobnej dávky nevirapinu v rámci profylaxie po expozícii (PPE) v neschválenej indikácii. Použitie nevirapinu nebolo posudzované v špecifickej štúdií na PPE, hlavne v období trvania liečby, a preto sa rozhodne neodporúča.

Kombinovaná terapia s nevirapínom nemá liečebný účinok u pacientov infikovaných HIV-1; u pacientov môže ďalej prebiehať ochorenie spojené s pokročilou HIV-1 infekciou, vrátane pridružených infekcií.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Hormonálne antikoncepčné metódy iné ako depot-medroxyprogesterón acetát (DMPA) sa u žien, ktoré užívajú Nevirapine Teva, nemajú používať ako výhradná metóda antikoncepcie, pretože nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov. Preto, a takisto aj pre zníženie rizika prenosu HIV, sa odporúča bariérová antikoncepcia (napr. prezervatívy). Navyše, keď sa podáva postmenopauzálna hormonálna liečba počas podávania nevirapínu, majú sa monitorovať jeho terapeutické účinky.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre:

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú významné dôkazy o tom, že súvisí s touto liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

V klinických štúdiách bol nevirapín spojený so zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením celkového pomeru k HDL-cholesterolu. Klinický dopad týchto nálezov nie je známy, pretože chýbajú špecifické štúdie. Navyše, nepreukázala sa spojitosť Nevirapinu Teva s poruchami metabolizmu glukózy.

Osteonekróza: Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunopresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívácie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená Pneumocystis jiroveci. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Dostupné farmakokinetické údaje naznačujú že súčasné užívanie rifampicínu a nevirapínu sa neodporúča. Ďalej sa neodporúča kombinovanie nasledovných liečiv s Nevirapínom Teva: efavirenz, ketokonazol, delavirdín, etravirín, rilpivirín, elvitegravir (v kombinácii s kobicistatom), atazanavir (v kombinácii s ritonavirom), boceprevir; fosamprenavir (ak sa nepodáva súčasne s nízkou dávkou ritonaviru) (pozri tiež časť 4.5).

Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej drene, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Tento liek obsahuje 336 mg laktózy na maximálnu odporúčanú dennú dávku. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie napr. galaktozémiou, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nevirapín je induktor enzýmu CYP3A a potenciálne aj CYP2B6, maximálna indukcia sa dosahuje počas 2-4 týždňov od začatia opakovaného podávania nevirapínu.

Pri podávaní spolu s nevirapínom sa môžu znižovať plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných touto metabolickou cestou. Preto sa pri podávaní spolu s nevirapínom odporúča starostlivo monitorovať terapeutickú účinnosť liekov metabolizovaných cytochrómom P450.

Vstrebávanie nevirapínu nie je ovplyvnené jedlom, antacidami alebo liekmi, ktoré sa pripravujú pomocou alkalického pufrovacieho činidla.

Údaje o interakciách sú uvedené ako geometrický priemer s 90% intervalom spoľahlivosti (90% CI), podľa dostupných údajov. ND = nedetekovateľné, ↑ = zvýšenie, ↓ = zníženie, ↔ = žiadny účinok.

<b>Lieky podľa terapeutických skupín</b>	<b>Interakcie</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súčasného podávania</b>
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>Antiretrovirotiká</b>		
<b>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</b>		
Didanozín 100-150 mg BID	Didanozín AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozín C <sub>min</sub> ND Didanozín C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozín a Nevirapine Teva sa majú užívať bez úpravy dávky.
Emtricitabín	Emtricitabín nie je inhibítor ľudských enzýmov CYP 450.	Nevirapine Teva a emtricitabín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
Abakavir	V ľudských pečenevých mikrozómoch abakavir neinhobil izoformy cytochromu P450.	Nevirapine Teva a abakavir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.



Lamivudín 150 mg BID	Nie sú zjavné zmeny na lamivudíne okrem klírensu a distribučného objemu, nenaznačujú indukčný efekt nevirapínu na klírens lamivudínu.	Lamivudín a Nevirapine Teva sa majú užívať bez úpravy dávky.
Stavudín 30/40 mg BID	Stavudín AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudín C <sub>min</sub> ND Stavudín C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapín: v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami, hladiny ostali nezmenené.	Stavudín a Nevirapine Teva sa majú užívať bez úpravy dávky.
Tenofovir 300 mg QD	Pri podávaní spolu s nevirapínom, plazmatické hladiny tenofoviru ostávajú nezmenené.  Plazmatické hladiny nevirapínu nie sú ovplyvnené podávaním tenofoviru.	Tenofovir a Nevirapine Teva sa majú užívať bez úpravy dávky.
Zidovudín 100-200 mg TID	Zidovudín AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudín C <sub>min</sub> ND Zidovudín C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapín: Zidovudín nemá vplyv na farmakokinetiku nevirapínu.	Zidovudín a Nevirapine Teva sa majú užívať bez úpravy dávky. Granulocytopenia sa bežne spája s podávaním zidovudínu. Preto majú pacienti, ktorí dostávajú súbežne nevirapín aj zidovudín a to hlavne pediatrickí pacienti, pacienti, ktorí dostávajú vyššie dávky zidovudínu alebo pacienti, ktorí majú nižší obsah kostnej dreve, obzvlášť tí, ktorí majú pokročilé štádium ochorenia HIV, zvýšené riziko granulocytopenie. U týchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hematologické parametre.
<b>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg QD	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)	Súčasné podávanie efavirenz s Nevirapine Teva sa neodporúča (pozri časť 4.4), pretože by to mohlo viesť ku prídavnej toxicite a takéto súčasné podávanie nezlepšuje účinnosť nad úroveň iných NNRTI samostatne. (výsledky zo štúdie 2NN si pozrite v časti 5.1).
Delavirdín	Interakcie sa neskúmali.	Súbežné podávanie Nevirapine Teva s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Etravirín	Súbežné použitie etravirínu s nevirapínom môže spôsobiť významné zníženie plazmatických	Súbežné podávanie Nevirapine Teva s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).

	koncentrácií etravirínu a stratu terapeutického účinku etravirínu.	
Rilpivirín	Interakcie sa neskúmali.	Súbežné podávanie Nevirapinu Teva s NNRTI sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>Proteázové inhibítory (PI)</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</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)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> 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) (porovnávaný s 300/100 mg bez nevirapínu)</p> <p>Nevirapín AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Súčasné podávanie atazanavir/ritonavir s Nevirapine Teva sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	<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>Nevirapín AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
Fosamprenavir 1400 mg BID	<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>Nevirapín AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Ak sa Nevirapine Teva súčasne nepodáva s ritonavírom, neodporúča sa podávať súčasne s fosamprenavírom (pozri časť 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	<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>Nevirapín AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir pri podávaní spolu s Nevirapine Teva sa má použiť bez úpravy dávky.

Lopinavir/ritonavir (kapsuly) 400/100 mg BID	<u>Dospelí pacienti:</u> 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)	Zvýšenie dávky lopinaviru/ritonaviru na 533/133 mg (4 kapsuly) alebo 500/125 mg (5 tabliet každá 100/25 mg) dvakrát denne, podávanej s jedlom, sa odporúča v kombinácii s Nevirapine Teva. Pri súčasnom podávaní Nevirapine Teva s lopinavirom nie je potrebná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir (perorálny roztok) 300/75 mg/ m <sup>2</sup> BID	<u>Pediatrickí pacienti:</u> 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)	Pri deťoch musí byť zvážené zvýšenie dávky lopinaviru/ritonaviru na 300/75 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denne, podávanej spolu s jedlom, keď sa používajú v kombinácii s Nevirapine Teva, hlavne u pacientov, u ktorých sa očakáva zníženie citlivosti na lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapín: Súčasné podávanie nespôsobuje žiadnu klinicky významnú zmenu ritonavirových alebo nevirapínových plazmatických hladín.	Ritonavir a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
Sachinavir/ritonavir	Obmedzené údaje, ktoré sú dostupné o mäkkých želatínových kapsulách sachinaviru podporovaných ritonavirom nepoukazujú na žiadnu klinicky významnú interakciu medzi sachinavirom podporovaným ritonavirom a nevirapínom.	Sachinavir/ritonavir a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Neuskutočnili sa špecifické liek-liek interakčné štúdie. Limitované údaje dostupné z fázy IIa štúdie u HIV infikovaných pacientov naznačujú klinicky nevýznamný 20% pokles TPV C <sub>min</sub> .	Tipranavir a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>VSTUPNÉ INHIBÍTORE</b>		
Enfuvirtid	Vzhľadom na metabolický profil sa nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi enfuvirtidom a nevirapínom.	Enfuvirtid a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.

Maravirok 300 mg QD	Maravirok AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravirok C <sub>min</sub> ND Maravirok C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) porovnaný s predchádzajúcimi kontrolami  Koncentrácie nevirapínu neboli merané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Maravirok a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>INHIBÍTORE INTEGRÁZY</b>		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakcie sa neštudovali. Kobicistat, inhibitor cytochrómu P450 3A významne inhibuje pečeňové enzýmy, ako aj ďalšie metabolické dráhy. Preto by súbežné podávanie mohlo pravdepodobne viesť k zmenám plazmatických hladín kobicistatu a Nevirapinu Teva.	Súbežné podávanie Nevirapinu Teva s elvitegravírom v kombinácii s kobicistatom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Nie sú dostupné klinické údaje. Vzhľadom na metabolický profil raltegraviru sa neočakávajú žiadne interakcie.	Raltegravir a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg BID	Klaritromycín AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromycín C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromycín C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH klaritromycínu AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolite 14-OH klaritromycínu C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolite 14-OH klaritromycínu C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapín AUC ↑ 1,26 Nevirapín C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapín C <sub>max</sub> ↑ 1,24 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Expozícia klaritromycínu bola výrazne znížená, expozícia metabolitu 14-OH bola zvýšená. Pretože aktívny metabolit klaritromycínu má zníženú účinnosť na <i>Mycobacterium aviumintracellulare complex</i> , celkový účinok na patogény môže byť zmenený. Majú sa použiť alternatívy klaritromycínu ako azitromycín. Odporúča sa dôsledné sledovanie pečeňových abnormalít.
Rifabutín 150 alebo 300 mg QD	Rifabutín AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutín C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutín C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)  Metabolit 25-O-desacetylriľfabutín AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriľfabutín C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriľfabutín C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)	Nezaznamenal sa významný účinok na PK parametre riľfabutínu a nevirapínu. Riľfabutín a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky. Vzhľadom na vysokú vzájomnú variabilitu, niektorí pacienti môžu zažiť veľké zvýšenie pôsobenia riľfabutínu a môžu byť tak vystavení vyššiemu riziku toxicity

	Zaznamenalo sa klinicky nerelevantné zvýšenie zreteľného klirensu nevirapínu (o 9%) v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	rifabutínu. Preto sa pri súčasnom podávaní musí postupovať opatrne.
Rifampicín 600 mg QD	Rifampicín AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicín C <sub>min</sub> ND Rifampicín C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapín AUC ↓ 0,42 Nevirapín C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapín C <sub>max</sub> ↓ 0,50 v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi.	Neodporúča sa súčasné podávanie rifampicínu a Nevirapine Teva (pozri časť 4.4). Lekári, ktorí potrebujú liečiť pacientov nakazených súčasne tuberkulózou a ktorí užívajú Nevirapine Teva, môžu zvážiť namiesto toho použitie rifabutínu.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Flukonazol 200 mg QD	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Pôsobenie nevirapínu: ↑ 100% v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi, keď nevirapín bol podávaný samostatne.	Kvôli riziku zvýšenej expozície Nevirapine Teva, je potrebná opatrnosť, keď sú tieto lieky podávané súčasne a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní.
Itrakonazol 200 mg QD	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapín: nebol tu žiadny výrazný rozdiel pri farmakokinetických parametroch nevirapínu.	Keď sa tieto dve látky podávajú súčasne, má sa zvážiť zvýšenie dávkovania pre itrakonazol.
Ketokonazol 400 mg QD	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C <sub>min</sub> ND Ketokonazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Plazmatické hladiny nevirapínu: ↑ 1,15-1,28 v porovnaní s predchádzajúcimi kontrolami.	Neodporúča sa súčasné podávanie ketokonazolu a Nevirapine Teva (pozri časť 4.4).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA CHRONICKÚ HEPATITÍDU B A C</b>		
Adefovir	Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený adefovírom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdii toto potvrdené nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Adefovir	Adefovir a Nevirapine Teva sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.

	<p>neovplyvnil žiadnu z bežných izoforiem CYP, o ktorých je známe, že sa podieľajú na metabolizme liečiv u ľudí a vylučujú sa obličkami. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo liečivo.</p>	
Boceprevir	<p>Boceprevir sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4/5. Súčasné podávanie bocepreviru s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A4/5 môže expozíciu zvýšiť alebo znížiť. Minimálne plazmatické koncentrácie bocepreviru sa znížili, ak sa podával s NNRTI s podobnou metabolickou dráhou ako nevirapín. Klinické následky týchto pozorovaných znížení minimálnych koncentrácií bocepreviru sa priamo nehodnotili.</p>	<p>Súčasné podávanie bocepreviru a Nevirapinu Teva sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
Entekavir	<p>Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy entekaviru sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.</p>	<p>Entekavir a Nevirapine Teva sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.</p>
Interferóny (pegylovaný interferón alfa 2a a alfa 2b)	<p>Interferóny nemajú známy účinok na CYP 3A4 ani 2B6. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.</p>	<p>Interferóny a Nevirapine Teva sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.</p>
Ribavirín	<p>Výsledky štúdií <i>in vitro</i> poukázali na slabý antagonizmus nevirapínu spôsobený ribavirínom (pozri časť 5.1), v klinickej štúdii toto potvrdné nebolo a zníženie účinnosti sa neočakáva. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 a zo štúdií toxicity nie sú žiadne dôkazy, že ribavirín indukuje pečenné enzýmy. Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.</p>	<p>Ribavirín a Nevirapine Teva sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.</p>
Telaprevir	<p>Telaprevir sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom CYP3A a je substrátom P-glykoproteínu. V metabolizme môžu byť zahrnuté aj ďalšie enzýmy. Súčasné podávanie telapreviru s liekmi, ktoré indukujú CYP3A a/alebo P-</p>	<p>Ak sa súčasne podáva telaprevir s nevirapínom je potrebná opatnosť. Ak sa súčasne podáva s Nevirapínom Teva, má sa zväžiť úprava dávky telapreviru.</p>

	gp môže znížiť plazmatické koncentrácie telapreviru. Nevykonala sa žiadna štúdia interakcií liečivo-liečivo telapreviru s nevirapínom, štúdie interakcií telapreviru s NNRTI s podobnou metabolickou dráhou ako nevirapín však u oboch preukázali znížené hladiny. Výsledky štúdií DDI telapreviru s efavirenzom ukázali, že pri súčasnom podávaní telapreviru s induktormi P450 je potrebná opatrnosť.	
Telbivudín	Telbivudín nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom systému enzýmu cytochrómu P450 (CYP450). Z dôvodu metabolickej dráhy telbivudínu sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné interakcie liečivo-liečivo.	Telbivudín a Nevirapine Teva sa môžu súčasne podávať bez úpravy dávok.
<b>ANTACIDÁ</b>		
Cimetidín	Cimetidín: nezistil sa významný účinok na PK parametre cimetidínu.  Nevirapín $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidín a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
<b>ANTITROMBOTIKÁ</b>		
Warfarín	Interakcia medzi nevirapínom a antitrombotikom warfarínom je komplex s potenciálom zvyšovania a znižovania koagulačného času, ak sa podávajú súčasne.	Dôkladný monitoring hladín antikoagulancií je odôvodnený.
<b>ANTIKONCEPCIA</b>		
Depotmedroxyprogesterón acetát (DMPA) 150 mg každé 3 mesiace	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{max}$ ↔ DMPA $C_{min}$ ↔  Nevirapín AUC ↑1,20 Nevirapín $C_{max}$ ↑1,20	Nevirapine Teva podávaný spolu s DMPA nezmenil jeho supresné účinky na ovuláciu. DMPA a Nevirapine Teva sa majú podávať bez úpravy dávky.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE $C_{min}$ ND EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Perorálna hormonálna antikoncepcia sa u žien, ktoré užívajú Nevirapine Teva, nemá používať ako výhradná metóda antikoncepcie (pozri časť 4.4). Vhodné dávky hormonálnej antikoncepcie (perorálnych alebo ďalších foriem aplikácie) iných ako DMPA v kombinácii s nevirapínom neboli s ohľadom na bezpečnosť alebo účinnosť stanovené.
Noretisteron (NET) 1,0 mg QD	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET $C_{min}$ ND NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73-0,97)	

<b>ANALGETIKÁ/OPIOIDY</b>		
Metadón individuálne dávkovanie pacienta	Metadón AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadón C <sub>min</sub> ND Metadón C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacienti na metadóne, začínajúci terapiu s Nevirapine Teva, majú byť monitorovaní pre dôkaz vynechania a dávka metadónu má byť podľa toho upravená.
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
Ľubovník bodkovaný	Sérové hladiny nevirapínu môžu byť znížené súčasným použitím rastlinného prípravku s ľubovníkom bodkovaným ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Je to spôsobené indukciou metabolizmu liekov enzýmami a/alebo transportnými proteínmi ľubovníka bodkovaného.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný nemajú byť kombinované s Nevirapine Teva (pozri časť 4.3). Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, skontrolujte hladinu nevirapínu a ak je to možné hladiny vírusu a prerušte podávanie ľubovníka bodkovaného. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa hladina nevirapínu môže zvýšiť. Dávku Nevirapine Teva možno bude treba upraviť. Účinok indukcie môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po zastavení liečby ľubovníkom bodkovaným.

#### Ďalšie informácie:

Nevirapín-metabolity: Štúdie, v ktorých sa použili mikrozómy z ľudskej pečene ukazujú, že tvorba nevirapínových hydroxylátových metabolitov nebola ovplyvnená prítomnosťou dapsonu, rifabutinú, rifampicínu a trimetoprimu/sulfametoxazolu. Ketokonazol a erytromycín významne inhibujú tvorbu nevirapínových hydroxylátových metabolitov.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy v reprodukčnom veku /Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku nemajú užívať perorálne kontraceptíva ako jedinou metódu kontroly počatia, keďže nevirapín môže znížiť plazmatické koncentrácie týchto liekov (pozri časti 4.4 a 4.5).

##### Gravidita

V súčasnosti dostupné údaje o gravidných ženách nenaznačujú malformačnú alebo fetálno/neonatálnu toxicitu. Doteraz nie sú dostupné žiadne ďalšie relevantné epidemiologické údaje. Nebola pozorovaná teratogenita v reprodukčných štúdiách na gravidných potkanoch a králikoch (pozri časť 5.3). Nie sú adekvátne a dobre kontrolované štúdie na gravidných ženách. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nevirapine gravidným ženám (pozri časť 4.4). Keďže hepatotoxicita sa častejšie vyskytuje u žien s počtom CD4 buniek viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, s detekovateľnou HIV-1 RNA v plazme (50 alebo viac kópií/ml) tieto okolnosti treba brať do úvahy pri rozhodnutí o terapii. (pozri časť 4.4). Neexistuje dostatok dôkazov, aby sa potvrdilo, že absencia zvýšeného rizika toxicity pozorovaná u žien, ktoré boli už predtým liečené, a teda začali terapiu nevirapinom v stave nedetekovateľnej vírusovej záťaže (menej než 50 kópií/ml HIV-1 v plazme) a počtom CD4 buniek vyšším ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, sa vzťahuje na gravidné ženy. Všetky randomizované štúdie zaoberajúce sa touto otázkou osobitne vylúčili gravidné ženy. Gravidné ženy boli tiež nedostatočne zastúpené v kohortných štúdiách ako aj v metaanalýzach.



### Laktácia

Nevirapín ľahko prechádza placentou a bol zistený v materskom mlieku.

V záujme predídania rizika postnatálneho prenosu HIV sa odporúča, aby HIV infikované matky nedojčili svoje deti a takisto matky majú prerušiť dojčenie, ak užívajú nevirapín.

### Fertilita

V reprodukčných toxikologických štúdiách sa pozorovali poruchy fertility u potkanov.

## **4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neexistujú žiadne špecifické štúdie o schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

V každom prípade majú byť pacienti poučení, že sa u nich počas liečby liekom Nevirapine Teva môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako únava. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení motorových vozidiel a obsluhu strojov. Ak sa u pacientov vyskytne únava, majú sa vyhnúť prípadne rizikovým činnostiam ako je vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Prehľad bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou nevirapine pri všetkých klinických štúdiách boli ekzantém, alergické reakcie, hepatitída, abnormálne funkčné pečeňové testy, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, horúčka, bolesť hlavy a myalgia.

Postmarketingové skúsenosti ukázali, že najzávažnejšími nežiaducimi účinkami sú Stevens-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza, závažná hepatitída/zlyhanie pečene a reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi, charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia, spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia. Prvých 18 týždňov liečby je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladné monitorovanie (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie v súvislosti s užívaním nevirapínu. Frekvencie boli odhadované na základe údajov získaných z klinických štúdií, ktoré sledovali nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou nevirapínom.

Frekvencia je definovaná s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

Časté	granulocytopenia
Menej časté	anémia

### **Poruchy imunitného systému**

Časté	precitlivenosť (vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky)
Menej časté	anafylaktická reakcia
Zriedkavé	reakcia vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi

### **Poruchy nervového systému**

Časté	bolesť hlavy
-------	--------------

### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Časté	nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, hnačka
-------	--

### **Poruchy pečene a žlčových ciest**

Časté hepatitída (vrátane závažnej a život ohrozujúcej hepatotoxicity (1,9 %))  
Menej časté žltacka  
Zriedkavé fulminantná hepatitída (ktorá môže byť smrteľná)

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Veľmi časté ekzantém (12,5 %)  
Menej časté Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (ktorá môže byť smrteľná) (0,2 %), angioedém, žihľavka

#### **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Menej časté bolesť kĺbov, bolesť svalov

#### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Časté pyrexia, únava

#### **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Časté abnormálne funkčné pečeňové testy (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, transaminázy, aspartátaminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy, pečeňových enzýmov; hypertransaminázémia)  
Menej časté zníženie hladín fosforu v krvi, zvýšenie krvného tlaku

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

V štúdií 1100.1090, z ktorej sa získala väčšina údajov o súvisiacich nežiaducich príhodách (n=28), bola incidencia príhod granulocytopenie vyššia u pacientov užívajúcich placebo (3,3 %) ako u pacientov užívajúcich nevirapín (2,5 %).

Anafylaktická reakcia sa zaznamenala počas sledovania po uvedení lieku na trh, ale nebola zistená v randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách. Kategória frekvencie výskytu sa určila na základe štatistických výpočtov podľa celkového počtu pacientov užívajúcich nevirapín v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n=2 718).

Zníženie fosforu v krvi a zvýšenie krvného tlaku sa pozorovalo v klinických štúdiách pri súbežnom podávaní tenofoviru/emtricitabínu.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Následovné nežiaduce reakcie boli tiež hlásené keď sa nevirapine používal v kombinácii s inými antiretrovírusovými činidlami: pankreatitída, periférna neuropatia a trombocytopenia. Tieto nežiaduce reakcie sú často spojené s inými antiretrovírusovými agensami, ich výskyt sa môže očakávať, keď sa nevirapín používa s inými činidlami a je nepravdepodobné že tieto nežiaduce reakcie sú následkom liečby nevirapínom. Syndrómy pečeno-obličkového zlyhania sú hlásené zriedkavo.

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) sa môže objaviť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Kožné a podkožné tkanivá*

Veľmi častou klinickou toxicitou nevirapínu je ekzantém, tento nevirapín typický ekzantém sa objavuje u 12,5 % pacientov v kombinovaných režimoch kontrolovaných štúdií.

Ekzantémy sú zvyčajne mierne až stredné, makulopapulárne erytematózne kožné erupcie, ktoré môžu, ale nemusia svrbieť, lokalizované na trupe, tvári a končatinách. Bola zaznamenaná precitlivenosť (anafylaktická reakcia, angioedém a urtikária). Ekzantémy sa objavia samostatne alebo v súvislosti s reakciou vyvolanou liekom, s eozinofiliou a systémovými príznakmi charakterizovanými ekzantémom s konštitucionálnymi symptómami ako sú horúčka, artralgia, myalgia a lymfadenopatia spolu s viscerálnymi ťažkosťami ako je hepatitída, eozinofília, granulocytopenia a renálna dysfunkcia.

Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie sa objavili u pacientov liečených nevirapínom, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxického epidermálnej nekrolýzy (TEN). Boli zaznamenané fatálne prípady SJS, TEN a reakcie vyvolanej liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi. Väčšina ťažkých ekzantémov sa vyskytla počas prvých 6 týždňov liečby a niektoré vyžadovali hospitalizáciu, u jedného pacienta si vyžiadali chirurgický zásah (pozri časť 4.4).

### Hepatobiliárny systém

Najčastejšie pozorované abnormality laboratórnych testov sú zvýšenia vo funkčných pečeňových testoch (LFT) zahŕňajúcich ALT, AST, GGT, celkový bilirubín a alkalickú fosfatázu. Najčastejšie sú asymptomatické zvýšenia hladín GGT. Boli zaznamenané prípady žltacky. Taktiež u pacientov liečených nevirapínom boli zaznamenané prípady hepatitídy (ťažká a život ohrozujúca hepatotoxicita, vrátane fatálnej fulminantnej hepatitídy). Najlepšou predpoveďou závažnej pečenej príhody bola zvýšená východisková hodnota testov pečeňových funkcií. Prvých 18 týždňov terapie je kritické obdobie, ktoré vyžaduje dôkladný monitoring (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Na základe skúseností z klinickej štúdie s 361 pediatrickými pacientami, z ktorých väčšina dostávala kombinovanú liečbu s ZDV alebo/a ddI, najčastejšie nežiaduce príhody súvisiace s nevirapínom boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých. Veľmi často bola u detí pozorovaná granulocytopenia. V otvorenej klinickej štúdií (ACTG 180) u 5/37 (13,5 %) pacientov sa vyskytla granulocytopenia vyhodnotená ako súvisiaca s liekom. V ACTG 245, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, frekvencia závažnej granulocytopenie súvisiacej s liekom bola 5/305 (1,6 %). V tejto populácii boli hlásené ojedinelé prípady Stevens-Johnsonovho syndrómu alebo Stevens-Johnsonov/toxický epidermálny prechodný nekrolytický syndróm.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

Nie je známe antidotum pri predávkovaní nevirapínom. Boli zaznamenané prípady predávkovania nevirapínom v dávkach od 800 do 6 000 mg na deň do 15 dní. U pacientov sa objavili edém, uzlovitý erytém, únava, horúčka, bolesť hlavy, nespavosť, nauzea, pulmonálne infiltráty, ekzantém, závrat, vracanie, zvýšenie transamináz a zníženie hmotnosti. Všetky tieto účinky ustúpia prerušením podávania nevirapínu.

### Pediatrická populácia

Bol hlásený jeden prípad masívneho náhodného predávkovania u novorodenca. Požitá dávka bola 40-násobok odporúčanej dávky 2 mg/kg/deň. Zistila sa mierna izolovaná neutropénia a hyperlaktatémia, ktoré spontánne vymizli v priebehu jedného týždňa bez akýchkoľvek klinických komplikácií. Po roku bol vývoj dieťaťa stále normálny.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), ATC kód J05AG01.

#### Mechanizmus účinku

Nevirapín je NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy) pre HIV-1. Nevirapín je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibičný účinok na HIV-2 reverznú transkriptázu alebo na eukaryotické DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alebo  $\delta$ .

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Nevirapín mal strednú hodnotu  $EC_{50}$  (50% inhibičnej koncentrácie) 63 nM oproti skupine M HIV-1 izolátov zo štepov A, B, C, D, F, G a H, a cirkulujúcim rekombinantným formám (CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG a CRF12\_BF replikujúcim sa v ľudských embryonálnych obličkových bunkách 293. V skupine 2 923 najmä klinických izolátov subtypu B HIV-1 bola stredná hodnota  $EC_{50}$  90 nM. Podobné  $EC_{50}$  hodnoty sa získali pri meraní antivírusovej aktivity nevirapínu v periférnych mononukleárných krvných bunkách, v makrofágoch získaných z monocytov alebo lymfoblastoidných bunkových línii. Nevirapín nemal antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre oproti izolátom zo skupiny O HIV-1 alebo HIV-2.

Nevirapín v kombinácii s efavirenzom *in vitro* vykazoval silnú antagonistickú anti-HIV-1 aktivitu (pozri časť 4.5) a zosilnil antagonizmus s proteázovým inhibítorom ritonavírom alebo kombinovaným inhibítorom enfuvirtidom. Nevirapín vykazoval zosilnenú synergickú anti-HIV-1 aktivitu v kombinácii s proteázovými inhibítormi amprenavírom, atazanavírom, indinavírom, lopinavírom, sachinavírom, tipranavírom a NRTIs abakavirom, didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovírom a zidovudínom. Anti-HIV-1 aktivita nevirapínu sa *in vitro* antagonizovala anti-HBV liekom adefovir a anti-HCV liekom ribavirín.

#### Rezistencia

V bunkovej kultúre sa objavili HIV-1 izoláty so zníženou vnímavosťou (100-až 250-násobne) na nevirapín. Genotypové analýzy ukázali mutácie u HIV-1 RT na génoch Y181C a/alebo V106A v závislosti od vírusového kmeňa a použitých bunkových línii. Čas vývoja rezistencie na nevirapín v bunkovej kultúre nebol zmenený, keď výber zahŕňal nevirapín v kombinácii s mnohými inými NNRTI.

Genotypové analýzy izolátov u pacientov predtým neliečených antiretrovirotikami a s virologickým zlyhaním (n=71), užívajúcich nevirapín 1xdenne (n=25) alebo 2xdenne (n=46) v kombinácii s lamivudínom a stavudínom počas 48 týždňoch ukázali, že izoláty z 8/25 a 23/46 pacientov, obsahujú 1 alebo viac z nasledujúcich NNRTI substitúcií spojených s rezistenciou, v poradí: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

#### Skrížená rezistencia

*In vitro* sa pozoroval rýchly výskyt reťazcov HIV, ktoré sú skrížene rezistentné na NNRTI. Skrížená rezistencia na delavirdín a efavirenz sa predpokladá po virologickom zlyhaní nevirapínu. Podľa výsledkov testovania rezistencie sa následne môže použiť liečebný režim s etravirínom. Skrížená rezistencia medzi nevirapínom a buď inhibítormi HIV proteáz, inhibítormi HIV integrázy alebo HIV vstupnými inhibítormi je nepravdepodobná, pretože cieľové enzýmy sú rozdielne. Podobne možnosť skríženej rezistencie medzi nevirapínom a NRTI je nízka, pretože molekuly majú rozličné väzobné miesta na reverznej transkriptáze.

## Klinické výsledky

Nevirapín bol hodnotený u predtým neliečených a liečených pacientov.

### Štúdie pacientov predtým neliečených

#### *Štúdia 2NN*

Dvojitá nenukleozidová štúdia 2NN bola randomizovaná, otvorená, multicentrická, prospektívna štúdia, ktorá porovnávala liečbu s NNRTI nevirapínom, efavirenzom a podávaním oboch liekov spolu.

1216 pacientom, predtým neliečených antiretrovírusovou terapiou a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA >5000 kópií/ml, sa podával nevirapín 400 mg 1x denne, nevirapín 200 mg 2x denne, efavirenz 600 mg 1x denne, alebo nevirapín (400 mg) a efavirenz (800 mg) 1x denne spolu so stavudínom a lamivudínom počas 48 týždňov.

Primárny cieľ, zlyhanie terapie, bol definovaný ako odchýlka menej ako 1 log<sub>10</sub> plazmatickej HIV-1 RNA počas prvých 12 týždňov, alebo 2 po sebe nasledujúce merania s viac ako 50 kópiami/ml od 24. týždňa, alebo progresia ochorenia.

Priemerný vek pacientov bol 34 rokov a 64 % pacientov boli muži, priemerný počet CD4 buniek bol 170 a 190 buniek v 1 mm<sup>3</sup> v skupine liečenej nevirapínom 2x denne a v skupine s efavirenzom. Medzi týmito 2 liečenými skupinami neboli významné demografické ani základné charakteristické rozdiely.

Porovnanie vopred stanovenej primárnej účinnosti medzi liečbou nevirapínom 2x denne a skupinou pacientov liečených efavirenzom.

Skupiny s nevirapínom 2x denne a efavirenzom neboli významne rozdielne (p=0.091) v zmysle účinnosti, ktorá je meraná ako zlyhanie liečby alebo akejkoľvek zložky zlyhania liečby vrátane virologického zlyhania.

Súčasná podávanie nevirapínu (400 mg) a efavirenu (800 mg) bolo spojené s najvyšším výskytom klinických nežiaducich účinkov a s najvyšším počtom zlyhaní liečby (53,1 %). Nakoľko kombinovaná terapia nevirapínom s efavirenzom nemala lepšiu účinnosť a spôsobovala viac nežiaducich účinkov ako každý liek zvlášť, táto kombinácia sa neodporúča.

U 20% pacientov liečených nevirapínom 2x denne a 18 % pacientov liečených efavirenzom sa vyskytol aspoň jeden klinický nežiaduci účinok 3. alebo 4. stupňa. U 10 (2,6 %) pacientov v skupine nevirapínu 2x denne a u 2 (0,5 %) pacientov v efavirenzovej skupine sa vyskytla hepatitída hlásená ako klinicky nežiaduca udalosť. Podiel pacientov, ktorí mali aspoň jeden laboratórny prejav laboratórnej dysfunkcie 3. alebo 4. stupňa, bol 8,3 % pri liečbe nevirapínom 2x denne a 4,5% pri liečbe efavirenzom.

V skupine pacientov liečených nevirapínom 2x denne, ktorí mali laboratórne prejavy hepatálnej dysfunkcie 3 a 4. stupňa súčasný výskyt hepatitídy B bol 6,7% a vírusovej hepatitídy C 20,0 % . V efavirenzovej skupine bol súčasný výskyt hepatitídy B 5,6% a vírusovej hepatitídy C 11,1%.

#### *2NN trojročná pokračujúca štúdia*

Retrospektívna, multicentrická štúdia porovnávajúca 3-ročnú antivírusovú účinnosť nevirapínu a efavirenu v kombinácii so stavudínom a lamivudínom u 2NN pacientov od 49. do 144. týždňa. Pacientom, ktorí sa zúčastnili 2NN štúdie a pokračovali až do jej konca do 48. týždňa na klinike, bola ponúknutá účasť v tejto štúdii. Primárny cieľ sledovania (percento pacientov so zlyhaním liečby) a sekundárny cieľ štúdie takisto ako terapia chrčtice boli podobné ako v originálnej 2NN štúdii.

V tejto štúdii bola dokázaná pretvárajúca odpoveď na nevirapín najmenej počas 3 rokov a zhoda v 10 % rozsahu bola medzi nevirapín 200 mg 2x denne a efavirenzom so zreteľom na zlyhanie liečby. Obidva, primárny (p=0.92) aj sekundárny cieľ nepotvrdili štatisticky významný rozdiel medzi efavirenzom a nevirapínom 200 mg 2x denne.

## Štúdie s liečenými pacientmi

### *NEFA štúdia*

NEFA štúdia je kontrolovaná, prospektívna, randomizovaná štúdia, ktorá hodnotila terapeutické možnosti u pacientov, u ktorých bol vymenený protokol, založený na inhibítore proteázy (PI) s nezistiteľnou záťažou, za nevirapín, efavirenz alebo abakavir

V štúdiu bolo randomizovaných 460 dospelých pacientov, ktorí užívali 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy a najmenej jeden PI a ktorých plazmatické hladiny HIV-1 RNA boli menej ako 200 kópií/ml počas posledných 6 mesiacov a pred zmenou liečby z PI na nevirapín (155 pacientov), efavirenz (156), alebo abakavir (149).

Primárnym cieľom štúdie bolo zaznamenanie parametrov ako smrť, progresia ochorenia do syndrómu získanej imunodeficiencie, alebo zvýšenie hladín HIV-1 RNA na 200 alebo viac kópií v 1 mililitri.

Po 12 mesiacoch, bol Kaplan-Meierov odhad pravdepodobnosti dosiahnutia cieľa v skupine s nevirapínom 10 %, v efavirenzovej skupine 6 % a 13 % v abakavirovej skupine ( $P=0,10$ ) podľa ITT analýzy (intention-to-treat analysis).

Celková incidencia nežiaducich účinkov bola signifikantne nižšia (61 pacientov, teda 41 %) v abakavirovej skupine než v nevirapínovej skupine (83 pacientov, teda 54 %) alebo v efavirenzovej skupine (89 pacientov, teda 57 %). Signifikantne menej pacientov v abakavirovej skupine (9 pacientov, teda 6 %) prerušilo užívanie lieku pre nežiaduce účinky ako v nevirapínovej skupine (26 pacientov, teda 17 %) alebo v efavirenzovej (27 pacientov, teda 17 %).

### Perinatálny prenos

Vykonal sa početné štúdie skúmajúce použitie nevirapínu z hľadiska perinatálneho prenosu, v najväčšej miere predovšetkým HIVNET 012. Táto štúdia potvrdila významný pokles prenosu použitím jednorazovej dávky nevirapínu (13,1 % ( $n = 310$ ) v skupine s nevirapínom voči 25,1 % ( $n = 308$ ) v skupine s extrémne krátkym podaním zidovudínom ( $p = 0,00063$ )). Monoterapia nevirapínom sa spájala v vývojom rezistencie na NNRTI. Jednorazová dávka nevirapínu u matiek alebo novorodencov môže viesť k zníženiu účinnosti ak sa u týchto pacientov v režime liečby HIV použije nevirapín nasadený následne v priebehu 6 mesiacov alebo skôr. Kombinácia iných antiretrovirotik s jednorazovou dávkou nevirapínu zmiernuje vznik rezistencie na nevirapín. Kde sú dostupné iné antiretrovirotiká, režim jednorazovej dávky nevirapínu sa má kombinovať s ďalšími účinnými antiretrovirotikami (v súlade s odporúčaniami medzinárodne prijatých postupov).

Klinická významnosť týchto údajov pre európsku populáciu nebola stanovená. Navyše, v prípade, že nevirapín je podaný pre prevenciu vertikálnej transmisie HIV-1 infekcie, riziko hepatotoxicity ani u matky ani u dieťaťa nemôže byť vylúčené.

### Pediatrická populácia

Výsledky 48-týždňovej analýzy štúdie BI 1100.1368 z Južnej Afriky potvrdili, že dávky nevirapínu v skupinách s dávkou 4/7 mg/kg a 150 mg/m<sup>2</sup> boli dobre tolerované a účinné v liečbe detí a dospelujúcich, ktorí predtým nepodstúpili antiretrovirusovú liečbu. V priebehu 48. týždňa sa u oboch dávkovacích skupín zaznamenalo výrazné zlepšenie v percentuálnom hodnotení buniek CD4+. Okrem toho boli oba dávkovacie režimy účinné v znižovaní vírusovej záťaže. V tejto 48-týždňovej štúdiu sa v oboch dávkovacích skupinách nezaznamenali žiadne neočakávané zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

**Absorpcia:** Nevirapín sa hneď absorbuje (> 90 %) po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov a u dospelých infikovaných HIV-1. Absolútna biodostupnosť u 12 zdravých dospelých po podaní jednorazovej dávky bola  $93 \pm 9$  % (stredné SD) pri 50 mg tablete a  $91 \pm 8$  % pri roztoku podanom perorálne. Maximálne plazmatické koncentrácie nevirapínu  $2 \pm 0,4$  µg/ml (7,5 µmol/l) sa dosiahli 4

hodiny po podaní jednorazovej 200 mg dávky. Po viacnásobných dávkach od 200 do 400 mg denne sa nevirapínové maximálne koncentrácie lineárne zvyšovali. V literatúre zaznamenané údaje od 20 HIV-infikovaných pacientov naznačujú  $C_{max}$  v rovnovážnom stave 5,74  $\mu\text{g/ml}$  (5,00-7,44) a  $C_{min}$  3,73  $\mu\text{g/ml}$  (3,20-5,08) s AUC 109,0  $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$  (96,0-143,5) u pacientov užívajúcich 200 mg nevirapínu dvakrát denne. Ďalšie publikované údaje tieto závery podporujú. Dlhodobá účinnosť sa zdá byť najviac pravdepodobná u pacientov, ktorých najnižšia hladina nevirapínu prekročí 3,5  $\mu\text{g/ml}$ .

**Distribúcia:** Nevirapín je lipofilný a pri fyziologickom pH je v podstate neionizovaný. Po vnútrožilovom podaní zdravým dospelým bol distribučný objem nevirapínu ( $V_{dss}$ )  $1,21\pm 0,09$  l/kg, z čoho vyplýva, že nevirapín sa u ľudí široko distribuuje. Nevirapín rýchlo prechádza placentou a prechádza do materského mlieka. Nevirapín sa asi zo 60% viaže na plazmatické bielkoviny v plazmatickom koncentračnom rozsahu 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . Koncentrácie nevirapínu v ľudskej cerebrospinálnej tekutine ( $n=6$ ) boli 45% ( $\pm 5\%$ ) koncentrácií v plazme; tento pomer je približne rovnaký k časti, ktorá sa neviaže na plazmatickú bielkovinu.

**Biotransformácia a eliminácia:** Štúdie *in vivo* u ľudí a štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že nevirapín sa extenzívne biotransformuje cez cytochrómový P450 (oxidačný) metabolizmus na niekoľko hydroxylátových metabolitov. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že oxidačný metabolizmus nevirapínu sa primárne prenáša cytochrómovým P450 izozómom zo skupiny CYP3A, hoci ďalšie izozómy môžu mať druhotnú úlohu. Vo veľkej štúdií zameranej na pomer rovnováhy a vylučovania u ôsmich zdravých dobrovoľníkov mužov, ktorí dostávali na udržanie rovnovážneho stavu nevirapín 200 mg dvakrát denne po jednorazovej 50 mg dávke  $^{14}\text{C}$ -nevirapínu, bolo zistené približne  $91,4 \pm 10,5$  % rádioaktívnej dávky, v moči ( $81,3 \pm 11,1$  %) čo reprezentuje primárnu cestu vylučovania v porovnaní so stolicou ( $10,1 \pm 1,5$  %). Viac než 80 % rádioaktivity v moči tvoril glukuronid konjugovaný s hydroxylátovými metabolitmi. Takže cytochrómový P450 metabolizmus, konjugácia glukuronidu a vylučovanie glukuronizovaných metabolitov močom predstavujú základnú cestu biotransformácie a vylučovania nevirapínu u ľudí. Len malú časť ( $< 5$  %) rádioaktivity v moči (predstavujúcu  $< 3$  % celkovej dávky) tvorila pôvodná zlúčenina; takže renálna exkrécia hrá menšiu úlohu pri vylučovaní pôvodnej zlúčeniny.

Ukázalo sa, že nevirapín je induktor metabolických enzýmov ako je hepatický cytochróm P450. Farmakokinetika autoindukcie je charakterizovaná približne 1,5-až 2-násobným zvýšením dokázaného perorálneho klirensu nevirapínu, s pokračujúcou liečbou od jednorazovej dávky do 2-4 týždňov pri denných dávkach 200-400 mg. Autoindukcia má tiež za následok zodpovedajúci pokles v terminálnej fáze polčasu nevirapínu v plazme od približne 45 hodín (jednorazová dávka) do približne 25-30 hodín po viacnásobných dávkach 200-400 mg/deň.

#### Špeciálne populácie:

**Renálna dysfunkcia:** Farmakokinetika jednorazovej dávky nevirapínu bola porovnávaná u 23 pacientov s buď miernou ( $50 \leq \text{CL}_{cr} < 80$  ml/min), stredne ťažkou ( $30 \leq \text{CL}_{cr} < 50$  ml/min) alebo ťažkou renálnou dysfunkciou ( $\text{CL}_{cr} < 30$  ml/min), renálnym poškodením a konečnou fázou renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúci dialýzu a u 8 pacientov s normálnou renálnou funkciou ( $\text{CL}_{cr} > 80$  ml/min). Výsledkom renálneho poškodenia (mierne, stredne ťažké, ťažké) bola nevýznamná zmena vo farmakokinetike nevirapínu. Avšak pacienti s ESRD vyžadujúci dialýzu preukázali 43,5 % redukciu v AUC nevirapínu po 1-týždňovej dobe pôsobenia. V plazme bola tiež akumulácia nevirapínových hydroxy-metabolitov. Výsledky naznačujú, že doplnková terapia nevirapínu s ďalšou 200 mg dávkou nevirapínu po každej dialýze by pomohla kompenzovať účinky dialýzy na klirens nevirapínu. Ináč pacienti s  $\text{CL}_{cr} \geq 20$  ml/min nevyžadujú úpravu dávkovania nevirapínu.

**Hepatálna dysfunkcia:** Bola uskutočnená štúdia rovnovážneho stavu porovnávajúca 46 pacientov s miernou ( $n=17$ ; Ishak Score 1-2) stredne ťažkou ( $n=20$ ; Ishak Score 3-4) alebo závažnou ( $n=9$ ; Ishak Score 5-6, Child Pugh A v 8 pts., pre 1 Child-Pugh score nie je použiteľné) fibrózou pečene ako mierou poškodenia pečene.

Sledovaní pacienti dostávali antiretrovirovú liečbu obsahujúcu nevirapín 200 mg dvakrát denne aspoň 6 týždňov pred farmakokinetickým vzorkovaním, s priemerným trvaním liečby 3,4 rokov. V tejto štúdií sa farmakokinetická dispozícia opakovanej dávky nevirapínu a piatich oxidačných metabolitov nemenila.

Avšak približne 15 % týchto pacientov s fibrózou pečene malo najnižšie koncentrácie nevirapínu nad 9 000 ng/ml (2 krát viac ako bežná najnižšia stredná hodnota). Pacienti s poškodením pečene majú byť pozorne sledovaní, aby sa dokázala toxicita indukovaná liekom.

Vo farmakokinetickej štúdií HIV-negatívnych pacientov s miernym a stredne ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) pri jednorazovej dávke 200 mg nevirapínu bol pozorovaný značný nárast AUC nevirapínu u jedného Child-Pugh B pacienta s ascitom čo naznačuje, že u pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene a ascitom môže byť riziko nahromadenia nevirapínu v systémovom obehu. Nakoľko nevirapín indukuje svoj vlastný metabolizmus pri opakovanom dávkovaní, táto štúdia jednorazovej dávky nemusí odrážať dopad poškodenia pečene na farmakokinetiku opakovanej dávky (pozri časť 4.4).

### ***Pohlavie a starší ľudia***

Do medzinárodnej 2NN štúdie bola zahrnutá populačná farmakokinetická podštúdia s 1 077 pacientmi, vrátane 391 žien. Pacienti ženského pohlavia preukázali o 13,8 % nižší klírens nevirapínu než pacienti mužského pohlavia. Tento rozdiel nie je považovaný za klinicky relevantný. Nakoľko ani telesná hmotnosť ani Body Mass Index (BMI) nemali vplyv na klírens nevirapínu, vplyv pohlavia sa nedá vysvetľovať telesnou veľkosťou. Farmakokinetika nevirapínu u dospelých infikovaných HIV-1 sa nemení podľa veku (19-68 rokov) alebo rasy (černochoch, hispánec alebo beloch). U pacientov nad 65 rokov sa nevirapín špeciálne neskúmal.

### ***Pediatická populácia***

Údaje týkajúce sa farmakokinetiky nevirapínu sú získané z dvoch významných zdrojov: 48 týždňovej pediatickej štúdie v Južnej Afrike (BI 1100.1368) zahŕňajúcej 123 HIV-1 pozitívnych, antiretrovirosovo neliečených pacientov od 3 mesiacov do 16 rokov; a konsolidovanej analýzy piatich protokolov Pediatických AIDS klinicko-štúdiijných skupín (PACTG) zahŕňajúcich 495 pacientov od 14 dní do 19 rokov.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientov (vekový rozsah 0,77 - 13,7 rokov) v skupine, ktorá dostávala vzorky ukazujú, že klírens nevirapínu zvyšujúci sa so stúpajúcim vekom je istým spôsobom v súlade so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela. Pri dávkovaní nevirapínu 150 mg/m<sup>2</sup> BID (po dvoch úvodných týždňoch užívania 150 mg/m<sup>2</sup> QD) bol geometrický priemer alebo priemer najnižších koncentrácií nevirapínu medzi 4-6 µg/ml (tak ako bol cieľ z údajov dospelých). Okrem toho, sledované najnižšie hodnoty koncentrácií nevirapínu boli porovnateľné medzi týmito dvoma metódami.

Konsolidované analýzy protokolov 245, 356, 366, 377 a 403 Pediatických AIDS klinicko-štúdiijných skupín (PACTG) umožnili zhodnotenie pediatických pacientov mladších ako 3 mesiace (n=17) zahrnutých v týchto PACTG štúdiách. Sledované plazmatické koncentrácie nevirapínu boli v rámci rozsahu koncentrácií sledovaných u dospelých a zvyšku pediatickej populácie, ale boli viac variabilné medzi pacientmi, najmä v druhom mesiaci veku.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na kancerogenitu nevirapín indukoval hepatické nádory u potkanov a myši. Tieto výsledky pravdepodobne najviac súvisia s nevirapínom pretože je silný induktor pečeneých enzýmov a nie s genotoxickým typom akcie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**



## 6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza  
Laktóza (ako monohydrát)  
Povidon K25  
Sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)  
Kolooidný oxid kremičitý  
Magnéziumstearát

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Balenie k počiatočnej liečbe

Biele matné PVC/PE/PVdC-hliníkové blistre alebo OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre. Škatuľa obsahuje 14 tabliet (kalendárne balenie).

### Udržiavacie balenia

Biele matné PVC/PE/PVdC-hliníkové blistre alebo OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre. Škatuľa obsahuje 60 alebo 120 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/598/001-006

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. augusta 2014

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA II**

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti  
Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE NA ŠKATULI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nevirapine Teva 200 mg tablety  
nevirapín

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu (vo forme bezvodého nevirapínu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu: pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tabliet  
60 tabliet  
120 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nevirapine Teva 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nevirapine Teva 200 mg tablety  
nevirapín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETALČOVACIE BALENIE (KALENDÁRNE BALENIE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nevirapine Teva 200 mg tablety  
nevirapín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### Nevirapine Teva 200 mg tablety nevirapín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Nevirapine Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nevirapine Teva
3. Ako užívať Nevirapine Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nevirapine Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Nevirapine Teva a na čo sa používa

Nevirapine Teva patrí do skupiny liekov nazývaných antiretrovirotiká používaných na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

Liečivo tohto lieku sa nazýva nevirapín. Nevirapín patrí do skupiny anti-HIV liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Reverzná transkriptáza je enzým, ktorý HIV potrebuje na rozmnožovanie. Nevirapín zastaví činnosť reverznej transkriptázy. Zastavením činnosti reverznej transkriptázy, Nevirapín Teva pomáha kontrolovať infekciu HIV-1.

Nevirapín Teva je indikovaný na liečbu infekcie HIV-1 u dospelých, dospievajúcich a detí každého veku.

Musíte užívať Nevirapín Teva spolu s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky pre vás.

**Ak bol Nevirapín Teva predpísaný pre vaše dieťa, prosím, zohľadnite, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vaše dieťa (v tomto prípade, prosím, čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).**

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Nevirapine Teva

##### Neužívajte Nevirapine Teva

- keď ste alergický (precitlivý) na nevirapín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď ste už skoršie užívali Nevirapine Teva a museli ste ukončiť liečbu, pretože ste mali:
  - závažné kožné vyrážky
  - vyrážky kože s ďalšími príznakmi, napríklad:
  - horúčka,
  - tvorba pľuzgierov,

- ranky v ústach,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesť svalov alebo kĺbov,
- celkový pocit choroby,
- bolesť brucha,
- reakcie precitlivosti (alergické),
- zápal pečene (hepatitída),
- keď máte závažné poruchy pečene,
- keď ste mali zastavenú liečbu Nevirapinom Teva v minulosti z dôvodu zmien vašich pečeňových funkcií,
- keď užívate liek obsahujúci rastlinnú zložku ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Táto rastlina môže zastaviť správny účinok Nevirapinu Teva..

### Upozornenia a opatrenia

**Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Nevirapine Teva. Počas prvých 18 týždňov liečby s Nevirapine Teva je veľmi dôležité, aby ste vy a váš lekár venovali pozornosť príznakom pečeňových alebo kožných reakcií. Tieto môžu byť závažné, dokonca až život ohrozujúce. Najväčšie riziko takýchto reakcií je počas prvých 6 týždňov liečby.**

**Ak sa u Vás vyskytla závažná vyrážka alebo precitlivosť (alergické reakcie), ktoré sa môže objaviť vo forme vyrážky spojenej s inými vedľajšími účinkami ako sú**

- horúčka,
- pľuzgiere,
- ranky v ústnej dutine,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesť kĺbov alebo svalov,
- celkový pocit choroby,
- alebo bolesť brucha

**Nakoľko tieto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce alebo môžu viesť k úmrtiu, MALI BY STE PRERUŠIŤ UŽÍVANIE NEVIRAPINE TEVA A MUSÍTE OKAMŽITE KONTAKTOVAŤ svojho lekára. Ak ste niekedy mali len mierne príznaky vyrážky bez akýchkoľvek ďalších reakcií, prosím, okamžite informujte svojho lekára, ktorý vám poradí, či máte prestať užívať Nevirapine Teva.**

**Ak sa u vás vyskytnú príznaky naznačujúce poškodenie pečene, ako sú**

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka)
- bolesť brucha

**mali by ste prerušiť užívanie Nevirapine Teva a musíte okamžite kontaktovať svojho lekára.**

**Keď sa u vás objavia počas užívania Nevirapine Teva závažné reakcie pečene, kožné reakcie alebo reakcie z precitlivosti NIKDY NEUŽÍVAJTE Nevirapine Teva znova bez konzultácie s vaším lekárom. Dávku Nevirapine Teva musíte užívať tak ako vám predpísal váš lekár. Toto je mimoriadne dôležité počas prvých 14 dní liečby (viac informácií pozrite v „Ako užívať Nevirapine Teva“).**

Nasledovní pacienti majú zvýšené riziko vývinu pečeňových problémov:

- ženy

- nakazení žltáčkou typu B alebo C
- s abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov
- pacienti predtým neliečení so zvýšeným počtom CD4 buniek na začiatku liečby s Nevirapine Teva (ženy s viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup> alebo muži s viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>)
- pacienti predtým liečení, so zistiteľnou HIV-1 plazmatickou vírusovou záťažou a vyšším počtom CD4 buniek na začiatku liečby nevirapínom (ženy viac ako 250 buniek/mm<sup>3</sup>, muži viac ako 400 buniek/mm<sup>3</sup>).

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze (ochorenie sprevádzajúce AIDS) sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

U pacientov užívajúcich kombinovanú antiretrovírusovú terapiu sa môžu vyskytnúť zmeny v telesnom tuku. Kontaktujte svojho lekára ak u vás spozorujete zmeny telesného tuku (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívírusovou liečbou, sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva zapríčinené nedostatočným krvným zásobením kosti). Niektorými z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť dĺžka kombinovanej protívírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné oslabenie imunitného systému a vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti s pohybom. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, prosím, informujte o tom svojho lekára.

Ak súbežne užívate nevirapín aj zidovudín, prosím, informujte o tom svojho lekára, keďže možno bude potrebné skontrolovať počet vašich bielych krviniek.

Nevirapine Teva ne užívajte po vystavení sa infekcii HIV pokiaľ vám HIV infekciu nediagnostikovali a nenariadil vám lekár takto konať. Nevirapine Teva nie je liek na HIV infekciu. Preto aj naďalej sa môžu u vás rozvíjať infekcie a iné choroby spojené s HIV infekciou. Preto musíte ostať počas užívania Nevirapine Teva pod pravidelnou kontrolou vášho lekára. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazenia iných ľudí.

Prednizón sa nemá používať na liečbu vyrážok spôsobených liekom Nevirapine Teva.

Ak v priebehu liečby liekom Nevirapine Teva užívate perorálnu antikoncepciu (napr. „tabletku“) alebo inú hormonálnu antikoncepciu, máte okrem toho používať bariérovú antikoncepciu (napr. kondómy), aby ste zabránili tehotenstvu a ďalšiemu prenosu HIV.

Ak užívate post-menopauzálnu hormonálnu liečbu, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate alebo vám bol predpísaný rifampicín na liečbu tuberkulózy, informujte o tom svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek spoločne s liekom Nevirapine Teva.

## **Deti a dospievajúci**

Nevirapine Teva tablety môžu užívať:

- deti od 16 rokov alebo staršie
- deti do 16 rokov veku, ktoré:
  - vážia 50 kg alebo viac
  - alebo ktorých plocha povrchu tela je väčšia ako 1,25 m<sup>2</sup>.

Pre deti do 16 rokov, ktoré vážia menej ako 50 kg alebo ktorých plocha povrchu tela je menej ako 1,25 m<sup>2</sup> je dostupný ďalší nevirapín obsahujúci perorálnu formu a má sa v prípade potreby užiť.

## **Iné lieky a Nevirapine Teva**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára o všetkých ďalších liekoch, ktoré ste užívali pred začiatkom užívania Nevirapine Teva. Váš lekár možno bude sledovať, či vaše iné lieky majú stabilný účinok a upraviť dávky. Dôkladne si prečítajte Písomné informácie pre používateľov všetkých ďalších HIV liekov, ktoré užívate v kombinácii s Nevirapine Teva.

Obzvlášť je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali:

- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, liek na liečbu depresie)
- rifampicín (liek na liečbu tuberkulózy)
- rifabutín (liek na liečbu tuberkulózy)
- makrolidy t.j. klaritromycín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií)
- flukonazol (liek na liečbu plesňových infekcií)
- ketokonazol (liek na liečbu plesňových infekcií)
- itraconazol (liek na liečbu plesňových infekcií)
- metadon (liek používaný pri liečbe závislých od opiátov)
- warfarín (liek na zníženie krvných zrazenín)
- hormonálnu antikoncepciu, napr. "tabletky"
- atazanavir (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie)
- lopinavir/ritonavir (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie)
- fosamprenavir (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie)
- efavirenz (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie)
- etravirín (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie),
- rilpivirín (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie),
- delavirdín (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie),
- zidovudín (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie)
- boceprevir (liek na liečbu hepatitídy (zápal pečene) C),
- telaprevir (liek na liečbu hepatitídy (zápal pečene) C)
- elvitegravir/kobicistat (ďalší liek na liečbu HIV-infekcie).

Váš lekár bude pozorne sledovať účinok Nevirapine Teva a akéhokoľvek z týchto liekov, ak ich užívate s Nevirapine Teva súčasne.

Keď podstupujete dialýzu obličiek, váš lekár môže zvážiť upravenie dávky Nevirapine Teva. Je to z dôvodu, že Nevirapine Teva môže byť dialýzou čiastočne odstránený z vašej krvi.

## **Nevirapine Teva a jedlo a nápoje**

Nie sú žiadne obmedzenia pri používaní Nevirapine Teva s jedlom a nápojmi.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate Nevirapine Teva, máte ukončiť dočinenie. Vo všeobecnosti sa odporúča, ak máte HIV infekciu, aby ste nedojčili, pretože je možné, že sa vaše dieťa môže nakaziť HIV infekciou z vášho mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas užívania lieku Nevirapine Teva sa u vás môže objaviť únava. Buďte opatrní pri vykonávaní činností ako je vedenie motorového vozidla, používanie nástrojov alebo strojov. Ak sa u vás vyskytne únava, máte sa vyhnúť prípadne rizikovým činnostiam ako je vedenie motorového vozidla alebo používanie akýchkoľvek nástrojov a strojov.

### **Nevirapine Teva obsahuje laktózu a sodík**

Nevirapine Teva tablety obsahujú laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako užívať Nevirapine Teva**

Nesmiete užívať Nevirapine Teva samostane. Musíte ho užívať s minimálne dvoma ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Váš lekár vám odporučí najvhodnejšie lieky.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### Dávka:

Dávka je jedna 200 mg tableta denne počas prvých 14 dní liečby („úvodné“ obdobie). Po 14 dňoch je odporúčaná dávka jedna 200 mg tableta dvakrát denne.

Je veľmi dôležité, aby ste užívali len jednu tabletu Nevirapine Teva denne počas prvých 14 dní („úvodné“ obdobie). Ak máte počas tohto obdobia vyrážky, nezvyšujte dávku, ale konzultujte to so svojim lekárom.

14-dňové „úvodné“ obdobie potvrdilo zníženie rizika kožných vyrážok.

Keďže Nevirapine Teva sa musí vždy užívať spolu s inými HIV antiretrovírusovými liekmi, musíte pozorne sledovať pokyny pre ostatné lieky. Tieto sú uvedené v Písomných informáciách týchto liekov.

Musíte pokračovať v užívaní Nevirapine Teva tak dlho, ako vám nariadil váš lekár.

Ako je vysvetlené vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“, váš lekár bude sledovať vaše pečeňové testy alebo nežiaduce účinky ako je vyrážka. Podľa výsledkov sa môže váš lekár rozhodnúť prerušiť alebo zastaviť liečbu s Nevirapine Teva. Váš lekár môže potom rozhodnúť o opätovnom začatí liečby s nižšou dávkou.

Tablety Nevirapine Teva sa majú užiť len perorálne (ústami). Tablety nežujte. Môžete užiť Nevirapine Teva s jedlom alebo bez jedla.

### **Ak užijete viac Nevirapine Teva ako máte**

Neužívajte viac Nevirapine Teva ako vám predpísal váš lekár a ako je popísané v tejto písomnej informácii pre používateľa. V súčasnosti je málo informácií o predávkovaní sa Nevirapine Teva. Ak ste užili viac Nevirapine Teva ako ste mali, konzultujte to so svojim lekárom.

### **Ak zabudnete užiť Nevirapine Teva**



Snažte sa nevynechať dávku. Ak zistíte do 8 hodín od doby, kedy mala byť dávka užitá, že ste dávku vynechali, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak už ubehlo viac ako 8 hodín odkedy mala byť dávka užitá, užite svoju nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

#### **Ak prestanete užívať Nevirapine Teva**

Užívaním všetkých liekov vo vhodnom čase:

- výrazne zvýšite účinnosť vašej kombinácie antiretrovírusových liekov.
- znížite riziko rezistencie vašej HIV infekcie na vaše antiretrovírusové lieky.

Je dôležité, aby ste pokračovali v správnom užívaní Nevirapine Teva, tak ako je uvedené vyššie, pokiaľ váš lekár neurčí prerušiť liečbu.

Ak ste prerušili užívanie Nevirapine Teva na viac ako 7 dní, váš lekár vám poradí ako začať 14 dňovú „úvodnú“ liečbu (ako bola popísaná vyššie) znovu, predtým ako sa vrátite k dávke dvakrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov (tukov) a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

**Ako je uvedené vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“ najzávažnejším vedľajším účinkom Nevirapine Teva sú ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie a závažné poškodenia pečene. Tieto reakcie sa hlavne vyskytujú v prvých 18 týždňoch liečby s Nevirapine Teva. Preto je to dôležité obdobie vyžadujúce dôkladné sledovanie vašim lekárom.**

Pokiaľ by ste niekedy spozorovali akékoľvek príznaky vyrážky, okamžite informujte svojho lekára.

Ak sa objaví vyrážka, je obvyčajne mierna až stredne ťažká. Avšak, u niektorých pacientov vyrážka, ktorá sa objavila ako pľuzgier, môže byť ťažká alebo život ohrozujúca (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza) a boli zaznamenané aj úmrtia. Najviac prípadov ťažkej a miernej/stredne ťažkej vyrážky sa vyskytlo v prvých šiestich týždňoch liečby.

Pri výskyte vyrážky a tiež pocitu ochorenia musíte prerušiť liečbu a okamžite navštíviť svojho lekára.

Môžu sa vyskytnúť reakcie z precitlivenosti (alergia). Takéto reakcie sa môžu objaviť vo forme anafylaxie (závažná forma alergickej reakcie) s príznakmi, ako napríklad:

- vyrážka,
- opuch tváre,
- sťažené dýchanie (bronchiálny spazmus)
- anafylaktický šok

Reakcie z precitlivenosti sa tiež môžu vyskytnúť ako vyrážka s ďalšími vedľajšími účinkami, ako:

- horúčka,
- tvorba pľuzgierov na vašej pokožke,
- ranky v ústnej dutine,
- zápal očí,
- opuch tváre,
- celkový opuch,
- dušnosť,
- bolesti svalov a kĺbov,

- zníženie počtu bielych krviniek, (granulocytopenia),
- všeobecný pocit ochorenia
- závažné problémy s pečeňou alebo obličkami (zlyhanie pečene alebo obličiek).

Ihneď povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás objaví vyrážka a akékoľvek iné vedľajšie účinky reakcie precitlivenosti (alergie). Takéto reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce.

Pri užívaní Nevirapine Teva boli tiež hlásené abnormálne pečenné funkcie. Tieto zahŕňajú niekoľko prípadov zápalu pečene (hepatitída), ktoré môžu byť náhle a intenzívne (fulminantná hepatitída) a zlyhania pečene, ktoré môžu byť smrteľné.

Povedzte vášmu lekárovi, ak pocítite niektoré z nasledujúcich klinických príznakov poškodenia pečene:

- strata chuti do jedla,
- pocit na vracanie (nauzea),
- vracanie,
- žltá pokožka (žltáčka),
- bolesť brucha.

Pacienti užívajúci nevirapine mali skúsenosti s vedľajšími účinkami popísanými nižšie.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- bolesť hlavy
- pocit na vracanie (nauzea)
- vracanie
- bolesť brucha
- hnačka (diarhoea)
- zápal pečene (hepatitída)
- pocit vyčerpanosti (únava)
- horúčka
- abnormálne funkčné pečenné testy

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergická reakcia charakterizovaná vyrážkou, opuchom tváre, ťažkosťami pri dýchaní (bronchiálny spazmus) alebo anafylaktickým šokom
- zníženie počtu červených krviniek (anémia)
- žltá pokožka (žltáčka)
- závažné a život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza)
- žihľavka (urtikária)
- tekutina v koži (angioedém)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- znížená hladina fosforu v krvi
- zvýšený krvný tlak.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- náhly a intenzívny zápal pečene (fulminantná hepatitída)
- vyrážka vyvolaná liekom so systémovými príznakmi (vyrážka vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi).

Nasledovné prípady boli hlásené, keď bol nevirapine použitý v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi:

- zníženie počtu červených krviniek alebo krvných doštičiek
- zápal pankreasu
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože.

Tieto prípady sú často spájané s inými antiretrovírusovými látkami a dá sa očakávať, že sa objavia pri podávaní Nevirapine Teva v kombinácii s inými liekmi, avšak je nepravdepodobné, že tieto udalosti sú dôsledkom liečby s Nevirapine Teva.

#### Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých

Môže sa vyskytnúť zníženie počtu bielych krviniek (granulocytopenia), ktoré je častejšie u detí. Zníženie počtu červených krviniek (anémia), ktoré môže súvisieť s liečbou nevirapínom, je tiež častejšie pozorované u detí. Rovnako ako pri príznakoch vyrážky, prosím, informujte vášho lekára o akomkoľvek vedľajšom účinku.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Nevirapine Teva**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo na pretlačovacom balení po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Nevirapine Teva obsahuje**

- Liečivo je nevirapín. Každá tableta obsahuje 200 mg nevirapínu (ako anhydrátu).
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, laktóza (ako monohydrát), povidón K 25, sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A), koloidný oxid kremičitý a magnéziumstearát.

#### **Ako vyzerá Nevirapine Teva a obsah balenia**

Biele, oválne, obojstranne vypuklé tablety. Na jednej strane je vytlačené "N", deliaca ryha a "200". Na druhej strane je vytlačená deliaca ryha. Deliaca ryha iba uľahčuje rozdelenie tablety pre ľahšie prehĺtnutie a nerozdeľuje tabletu na dve rovnaké časti.

Nevirapine Teva tablety sú dodávané v pretlačovacích baleniach so 14 (kalendárne balenie), 60 alebo 120 tabletami v škatuli. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

### Výrobcovia:

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná {MM/YYYY}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/g>