

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nevirapine Teva 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg newirapiny (w postaci bezwodnej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 168 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki. Z jednej strony tabletki wytłoczony jest symbol „N” oraz „200” z linią podziału pomiędzy „N” i „200”. Z drugiej strony tabletki jest linia podziału. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nevirapine Teva jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci bez względu na wiek zarażonych wirusem HIV-1 (patrz punkt 4.2).

W większości przypadków newirapinę stosowano z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Wybór kolejnej terapii po stosowaniu newirapiny powinien być oparty na doświadczeniu klinicznym i wynikach badań oporności (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nevirapine Teva powinien być stosowany przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Dawkowanie

Pacjenci w wieku 16 lat i starsi

Zaleca się podawanie jednej tabletki 200 mg Nevirapine Teva raz na dobę przez pierwsze 14 dni (należy zastosować fazę wstępną leczenia, ponieważ stwierdzono, że zmniejsza to częstość występowania wysypki), następnie należy podać jedną tabletkę 200 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z przynajmniej dwoma lekami przeciwretrowirusowymi.

W przypadku pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki, pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub powierzchni ciała mniejszej niż 1,25 m² według skali Mostellera, należy zastosować inne dostępne doustne postaci leków zawierające newirapinę.

W przypadku, gdy od pominięcia dawki upłynęło nie więcej niż 8 godzin, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i przyjąć następną o zwykłej porze.

Uwagi dotyczące dawkowania

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej leczenia dawką 200 mg/dobę stwierdzono wysypkę, nie należy zwiększać dawki produktu Nevirapine Teva do momentu ustąpienia tych zmian. Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

Pacjenci, którzy przerwali stosowanie newirapiny na okres dłuższy niż 7 dni, powracając do leczenia muszą rozpocząć je od zalecanej dwutygodniowej fazy wstępnej.

Mogą wystąpić objawy toksyczności wymagające przerwania stosowania produktu Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Newirapina nie była badana u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy, zaleca się podawanie dodatkowej dawki 200 mg newirapiny po każdej dializie. Pacjenci z $Cl_{kr} \geq 20$ ml/min nie wymagają dostosowania dawki, patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Newirapiny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha, patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nevirapine Teva tabletki 200 mg, przy zachowaniu schematu dawkowania podanego powyżej, jest odpowiednią postacią dla starszych dzieci, szczególnie młodzieży, w wieku poniżej 16 lat o masie ciała większej niż 50 kg lub powierzchni ciała większej niż 1,25 m² zgodnie z wzorem Mostellera.

Sposób podawania

Tabletki należy popijać płynem; tabletek nie należy kruszyć ani żuć. Nevirapine Teva może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Ponowne podawanie produktu leczniczego Nevirapine Teva pacjentom, u których na stałe przerwano podawanie leku z powodu wysypki o dużym nasileniu, wysypki z towarzyszącymi objawami ogólnymi, reakcji nadwrażliwości lub klinicznych objawów zapalenia wątroby w wyniku działania newirapiny.

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh C) lub u pacjentów, u których wartość AspAT lub AlAT przewyższa 5-krotnie górną granicę normy, dopóki wartość AspAT lub AlAT nie ustabilizuje się na poziomie mniejszym niż 5-krotna wartość górnej granicy normy.

Ponowne podawanie produktu leczniczego Nevirapine Teva pacjentom, u których wartość AspAT lub AlAT podczas leczenia newirapiną przekraczała 5-krotnie górną granicę normy i u których wystąpił nawrót zaburzeń czynności wątroby po ponownym podaniu newirapiny (patrz punkt 4.4).

Podawanie jednocześnie z ziołowymi preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia newirapiny w osoczu i zmniejszenia jej działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nevirapine Teva należy stosować z przynajmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Nevirapine Teva nie należy stosować jako jedynego leku przeciwretrowirusowego, ponieważ wykazano, że monoterapia lekiem przeciwretrowirusowym prowadzi do powstawania oporności wirusa.

Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia odczynów skórnych ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia (w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia wątroby, lub niewydolności wątroby. Największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby i reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. Jednakże ryzyko zdarzeń ze strony wątroby utrzymuje się również poza tym okresem i powinna być utrzymana kontrola w regularnych odstępach czasu. Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4 ($>250/\text{mm}^3$ u dorosłych kobiet i $>400/\text{mm}^3$ u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących wątroby, jeśli na początku leczenia newirapiną u pacjenta stwierdza się w osoczu RNA wirusa HIV-1 w stężeniu ≥ 50 kopii/ml. Ponieważ w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach zaobserwowano występowanie poważnej i zagrażającej życiu hepatotoksyczności, głównie u pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej. Nie należy rozpoczynać leczenia newirapiną u dorosłych kobiet z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 komórek/ mm^3 i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/ mm^3 , u których w osoczu stwierdza się RNA wirusa HIV-1, chyba że korzyści przeważają nad zagrożeniami. W niektórych przypadkach, uszkodzenie wątroby postępuje mimo przerwania leczenia. Pacjenci, u których rozwijają się objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby, ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości muszą przerwać leczenie newirapiną i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. Newirapiny nie wolno ponownie stosować po ciężkich zaburzeniach dotyczących wątroby, skóry lub reakcjach nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Dawka produktu musi być ściśle przestrzegana, zwłaszcza w trakcie 14-dniowej fazy wstępnej (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne

Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, występowały u pacjentów leczonych newirapiną, głównie w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia. Należały do nich przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz reakcji nadwrażliwości z wysypką, objawami ogólnymi i wpływem na narządy wewnętrzne. Podczas pierwszych 18 tygodni leczenia pacjentów należy prowadzić pod intensywnym nadzorem. Pacjentów należy uważnie obserwować w przypadku wystąpienia pojedynczych przypadków wysypki. Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego pojawi się ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne (takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów lub ogólne złe samopoczucie), w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego wystąpi reakcja nadwrażliwości (charakteryzująca się wysypką z objawami ogólnymi, oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zaburzenia, takie jak zapalenie wątroby, eozynofilia, granulocytopenia i zaburzenia czynności nerek), patrz punkt 4.4.

Podawanie produktu Nevirapine Teva w dawkach większych niż zalecane może zwiększać częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Rozpad mięśni prążkowanych był obserwowany u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły związane ze stosowaniem newirapiny reakcje skórne i (lub) reakcje dotyczące wątroby.

Równoczesne podawanie prednizonu (40 mg na dobę w czasie pierwszych 14 dni podawania newirapiny) nie powodowało zmniejszenia częstości występowania wysypki spowodowanej newirapiną i może być związane ze zwiększeniem częstości występowania i nasilenia wysypki podczas pierwszych 6 tygodni leczenia newirapiną.

Niektóre czynniki ryzyka sprzyjające występowaniu ciężkich reakcji skórnych zostały zidentyfikowane; są to m.in.: nieprzestrzeganie początkowego dawkowania 200 mg na dobę w fazie wstępnej oraz długi okres pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów i konsultacją lekarza. Wydaje się, że kobiety są bardziej niż mężczyźni narażone na występowanie wysypki podczas stosowania schematu leczenia zawierającego newirapinę bądź bez newirapiny.

Pacjenci powinni być poinformowani, że głównym objawem toksyczności newirapiny jest wysypka. Należy im zalecić, by w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek wysypki natychmiast poinformowali o tym lekarza prowadzącego. Większość zmian skórnych związanych z podawaniem newirapiny pojawia się w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Z tego względu w tym okresie pacjenci muszą być uważnie monitorowani, czy nie występuje u nich wysypka. Należy poinstruować pacjentów, by do momentu ustąpienia zmian skórnych nie zwiększali dawki, jeżeli w pierwszych dwóch tygodniach fazy wstępnej pojawiła się wysypka. Schematu dawkowania 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

Wszyscy pacjenci, u których wystąpi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne, takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, bóle mięśni lub stawów, lub ogólne złe samopoczucie, powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. U tych pacjentów nie wolno wznowiać leczenia newirapiną.

U pacjentów, u których pojawi się wysypka związana ze stosowaniem newirapiny, należy wykonać badania czynności wątroby. U pacjentów, u których parametry czynności wątroby są umiarkowanie lub znacznie zwiększone (AspAT lub AlAT przekracza górną granicę normy więcej niż 5-krotnie), należy przerwać leczenie newirapiną.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości charakteryzującej się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, powiększenie węzłów chłonnych, a także wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek, należy zaprzestać całkowicie leczenia newirapiną i nigdy nie wznowiać leczenia tym produktem (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia dotyczące wątroby

U pacjentów leczonych newirapiną wystąpiły przypadki ciężkiego i zagrażającego życiu toksycznego uszkodzenia wątroby, włącznie ze śmiertelnym piorunującym zapaleniem wątroby. Pierwsze 18 tygodni leczenia stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają szczególnego nadzoru. Ryzyko wystąpienia reakcji ze strony wątroby jest największe w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Ryzyko występuje również po okresie krytycznym, dlatego pacjent powinien być poddawany okresowej kontroli w czasie całego okresu leczenia.

Rozpad mięśni prążkowanych był obserwowany u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły związane ze stosowaniem newirapiny reakcje skórne i (lub) reakcje ze strony wątroby.

Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 2,5$ -krotnie w stosunku do górnej granicy normy i (lub) występujące jednocześnie przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C przed zastosowaniem schematu leczenia przeciwretrowirusowego, w tym schematu zawierającego newirapinę, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych ze strony wątroby.

U pacjentów płci żeńskiej i u których występuje większa liczba limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną, uprzednio nieleczonych, występuje większe ryzyko działań niepożądanych dotyczących wątroby. Kobiety narażone są na trzykrotnie większe niż mężczyźni ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i większą liczbą limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną narażeni są na większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeglądach retrospektywnych obejmujących głównie pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej, kobiety z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 komórek/mm³ narażone były na 12-krotnie większe ryzyko działań niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 250 komórek/mm³ (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/mm³ (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 400 komórek/mm³). Tego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4 nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wiremią (tj. mniej niż 50 kopii/ml).

Pacjentów należy poinformować, że reakcje ze strony wątroby stanowią główny objaw toksycznego działania newirapiny, wymagający ścisłej kontroli lekarskiej w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia. Należy ich także poinformować, że w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zapalenie wątroby, powinni przerwać przyjmowanie newirapiny i bezzwłocznie poddać się ocenie lekarskiej, w tym wykonać testy czynności wątroby.

Kontrola czynności wątroby

Kliniczne testy chemiczne, w tym testy czynności wątroby, należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania newirapiny oraz w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia.

Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby były opisywane w przypadku leczenia newirapiną, w niektórych przypadkach już w trakcie pierwszych kilku tygodni leczenia.

Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych jest często opisywane i nie zawsze stanowi przeciwwskazanie do stosowania newirapiny. Bezobjawowe zwiększenie aktywności GGT nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania leczenia.

Kontrola czynności wątroby powinna być przeprowadzana co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, po trzecim miesiącu, a potem w regularnych odstępach czasu. Należy przeprowadzać kontrolne badania czynności wątroby, gdy u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na zapalenie wątroby i (lub) reakcje nadwrażliwości.

Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie leczenia aktywność AspAT lub AlAT jest $\geq 2,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy, należy częściej przeprowadzać badania kontrolne podczas regularnych wizyt. Newirapiny nie wolno podawać pacjentom, u których przed leczeniem aktywność AspAT lub AlAT była większa niż 5-krotna wartość górnej granicy normy, dopóki wartości tych parametrów nie ustabilizują się poniżej 5-krotnej wartości górnej granicy normy (patrz punkt 4.3).

Lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na objawy zwiastujące zapalenie wątroby, takie jak brak apetytu, nudności, żółtaczka, bilirubinuria, jasne stolce, powiększenie lub tkliwość wątroby. Należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów.

Jeżeli w czasie leczenia aktywność AspAT lub AlAT jest większa niż 5-krotna wartość górnej granicy normy, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania newirapiny. Jeśli wartości AspAT lub AlAT wrócą do poziomu początkowego i jeśli u pacjenta nie wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zapalenia wątroby, wysypka lub inne objawy świadczące o zaburzeniach czynności narządów, ponowne zastosowanie newirapiny jest w indywidualnych przypadkach możliwe, rozpoczynając od dawki 200 mg na dobę przez 14 dni, a następnie 400 mg na dobę. W takich przypadkach należy częściej kontrolować czynność wątroby. Jeżeli nieprawidłowości w zakresie testów czynności wątroby powtórzą się w krótkim okresie czasu, należy na stałe zrezygnować z podawania newirapiny.

W przypadku stwierdzanego klinicznie zapalenia wątroby z objawami, takimi jak brak łaknienia, nudności, wymioty, żółtaczka wraz z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (takimi jak umiarkowane lub znaczne odchylenia w badaniach czynnościowych wątroby (z wyjątkiem GGT)), należy na stałe odstawić newirapinę. Nie wolno ponawiać prób podawania newirapiny u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu zapalenia wątroby wywołanego newirapiną.

Choroba wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność newirapiny nie zostały ustalone u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Newirapina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh C, patrz punkt 4.3). Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują konieczność zachowania ostrożności podczas podawania newirapiny pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg skali Childa-Pugha). Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawani złożonej terapii przeciwretrowirusowej są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednocześnie prowadzonego leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy uważnie zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych leków.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie złożonego leczenia przeciwretrowirusowego i powinni oni być monitorowani zgodnie ze standardową procedurą. Jeśli występuje pogorszenie choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Pozostałe ostrzeżenia

Profilaktyka po ekspozycji: U osób nie zakażonych wirusem HIV, lecz przyjmujących wielokrotne dawki newirapiny w profilaktyce po ekspozycji (użycie poza zarejestrowanym wskazaniem), zanotowano ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu. Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących stosowania newirapiny w profilaktyce po ekspozycji, w szczególności w aspekcie czasu trwania leczenia. W związku z tym, w takich przypadkach stosowanie leku nie jest zalecane.

Leczenie skojarzone z newirapiną nie leczy zakażenia wirusem HIV-1; pacjenci mogą nadal odczuwać dolegliwości chorobowe związane z zaawansowanym zakażeniem HIV-1, w tym mogą u nich występować zakażenia wywołane drobnoustrojami oportunistycznymi.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Hormonalne metody kontroli urodzeń inne niż depot octanu medroksyprogesteronu (DMPA) nie powinny być stosowane jako wyłączna metoda antykoncepcji u kobiet przyjmujących Nevirapine Teva, gdyż newirapina może zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu. Z tego

powodu, oraz w celu zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV, zaleca się stosowanie mechanicznych środków antykoncepcyjnych (np. prezerwatyw). Dodatkowo, w sytuacji, gdy stosowana jest hormonalna terapia zastępcza, w trakcie przyjmowania newirapiny należy monitorować ich działanie terapeutyczne.

Masa ciała i parametry metaboliczne:

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na związek z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

W badaniach klinicznych podawanie newirapiny było związane ze zwiększeniem stężenia HDL-cholesterolu oraz ogólną poprawą współczynnika cholesterolu całkowitego i HDL-cholesterolu. Jednakże wobec braku specyficznych badań, znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane. Ponadto nie wykazano, aby newirapina powodowała zaburzenia przemiany glukozy.

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii pneumoniae*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także występowanie chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dostępne dane farmakokinetyczne sugerują, że skojarzone stosowanie ryfampicyny i newirapiny nie jest zalecane. Nie zaleca się też podawania produktu Nevirapine Teva z następującymi lekami: efawirenz, ketokonazol, delawirdyna, etrawiryna, rilpiwiryna, elwitegrawir (w skojarzeniu z kobicystatem), atazanawir (w skojarzeniu z rytonawirem), boceprewir; fosamprenawir (jeśli nie jest podawany jednocześnie z małą dawką rytonawiru) (patrz punkt 4.5).

Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera 336 mg laktozy w przeliczeniu na maksymalną zalecaną dawkę dobową.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Newirapina jest induktorem izoenzymu CYP3A i potencjalnie CYP2B6, przy czym maksymalna indukcja występuje w ciągu 2–4 tygodni od rozpoczęcia leczenia wielodawkowego.

Związki wykorzystujące ten szlak metaboliczny mogą wykazywać zmniejszone stężenia w osoczu w przypadku ich równoczesnego stosowania z newirapiną. Zaleca się staranne monitorowanie skuteczności terapeutycznej produktów leczniczych metabolizowanych przez P450 podczas ich stosowania w skojarzeniu z newirapiną.

Pokarm, leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające zasadowy związek buforowy nie wpływają na wchłanianie newirapiny.

Dane dotyczące interakcji przedstawiono w postaci średniej geometrycznej z 90% przedziałem ufności (90% CI), o ile tylko dane te były dostępne. NW = niewykrywalne, ↑ = zwiększone, ↓ = zmniejszone, ↔ = brak działania

Produkty lecznicze według grupy terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI</i>		
Didanozyna 100–150 mg dwa razy na dobę	AUC didanozyny ↔ 1,08 (0,92–1,27) C _{min} didanozyny NW C _{max} didanozyny ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Didanozynę i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i Nevirapine Teva można stosować bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W ludzkich mikrosomach wątroby abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i Nevirapine Teva można stosować bez zmiany dawkowania.
Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę	Nie stwierdzono zmian pozornego klirensu i objętości dystrybucji lamiwudyny, co sugeruje brak działania newirapiny indukującego klirens lamiwudyny.	Lamiwudynę i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89–1,03) C _{min} stawudyny NW C _{max} stawudyny ↔ 0,94 (0,86–1,03) Newirapina: stężenia leku okazały się niezmienione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.

Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas równoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmienione. Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.	Tenofowir i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Zydowudyna 100–200 mg trzy razy na dobę	AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60–0,96) C _{min} zydowudyny NW C _{max} zydowudyny ↓ 0,70 (0,49–1,04) Newirapina: Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania. Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg na dobę	AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66–0,86) C _{min} efawirenu ↓ 0,68 (0,65–0,81) C _{max} efawirenu ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenu i produktu Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków powoduje nasilenie toksycznego działania i nie prowadzi do poprawy skuteczności w porównaniu do stosowania każdego z tych NNRTI w monoterapii (wyniki badania 2NN, patrz punkt 5.1).
Delawirdyna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Nevirapine Teva i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna	Jednoczesne stosowanie etrawiryny i newirapiny może powodować znaczące zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu oraz utratę terapeutycznego działania etrawiryny.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Nevirapine Teva i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Nevirapine Teva i NNRTI (patrz punkt 4.4).

PI		
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg na dobę 400/100 mg na dobę	Atazanawir/r 300/100mg: AUC atazanawiru/r ↓ 0,58 (0,48–0,71) C_{min} atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20–0,40) C_{max} atazanawiru/r ↓ 0,72 (0,60–0,86) Atazanawir/r 400/100mg AUC atazanawiru/r ↓ 0,81 (0,65–1,02) C_{min} atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27–0,60) C_{max} atazanawiru/r ↔ 1,02 (0,85–1,24) (w porównaniu do dawki 300/100 mg bez newirapiny) AUC newirapiny ↑ 1,25 (1,17–1,34) C_{min} newirapiny ↑ 1,32 (1,22–1,43) C_{max} newirapiny ↑ 1,17 (1,09–1,25)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie atazanawiru z rytonawirem i produktu Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4).
Darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	AUC darunawiru ↑ 1,24 (0,97–1,57) C_{min} darunawiru ↔ 1,02 (0,79–1,32) C_{max} darunawiru ↑ 1,40 (1,14–1,73) AUC newirapiny ↑ 1,27 (1,12–1,44) C_{min} newirapiny ↑ 1,47 (1,20–1,82) C_{max} newirapiny ↑ 1,18 (1,02–1,37)	Darunawir i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę,	AUC amprenawiru ↓ 0,67 (0,55–0,80) C_{min} amprenawiru ↓ 0,65 (0,49–0,85) C_{max} amprenawiru ↓ 0,75 (0,63–0,89) AUC newirapiny ↑ 1,29 (1,19–1,40) C_{min} newirapiny ↑ 1,34 (1,21–1,49) C_{max} newirapiny ↑ 1,25 (1,14–1,37)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Nevirapine Teva, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie podawany z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir/ rytonawir 700/100 mg dwa razy na dobę	AUC amprenawiru ↔ 0,89 (0,77–1,03) C_{min} amprenawiru ↓ 0,81 (0,69–0,96) C_{max} amprenawiru ↔ 0,97 (0,85–1,10) AUC newirapiny ↑ 1,14 (1,05–1,24) C_{min} newirapiny ↑ 1,22 (1,10–1,35) C_{max} newirapiny ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Fosamprenawir/rytonawir i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Lopinawir/rytonawir (kapsułki) 400/100 mg dwa razy na dobę	<u>Dorośli pacjenci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,73 (0,53–0,98) C_{min} lopinawiru ↓ 0,54 (0,28–0,74) C_{max} lopinawiru ↓ 0,81 (0,62–0,95)	Zalecane jest zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 533/133 mg (4 kapsułki) lub 500/125 mg (5 tabletek 100/25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Nevirapine Teva. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Nevirapine Teva, jeśli jest podawany równocześnie z lopinawirem.
Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m ² pc. dwa razy na dobę	<u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,78 (0,56–1,09) C_{min} lopinawiru ↓ 0,45 (0,25–0,82) C_{max} lopinawiru ↓ 0,86 (0,64–1,16)	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 300/75 mg/m ² pc. dwa razy na

		dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Nevirapine Teva, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zmniejszenia wrażliwości na lopinawir/rytonawir.
Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę	AUC rytonawiru ↔ 0,92 (0,79–1,07) C _{min} rytonawiru ↔ 0,93 (0,76–1,14) C _{max} rytonawiru ↔ 0,93 (0,78–1,07) Nevirapina: Jednoczesne podawanie rytonawiru nie powoduje istotnej klinicznie zmiany stężenia nevirapiny w osoczu.	Rytonawir i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Sakwinawir/rytonawir	Ograniczone dane na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji pomiędzy sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a nevirapiną.	Sakwinawir/rytonawir i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji lekowych. Ograniczone dane dostępne z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C _{min} o 20%.	Typranawir i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
<u>INHIBITORY WEJŚCIA</u>		
Enfuwirtyd	Z uwagi na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtydem a nevirapiną.	Enfuwirtyd i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku ↔ 1,01 (0,6–1,55) C _{min} marawiroku NW C _{max} marawiroku ↔ 1,54 (0,94–2,52) w porównaniu do kontroli historycznych Nie mierzono stężenia nevirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
<u>INHIBITORY INTEGRAZY</u>		
Elwitegrawir/ Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat, inhibitor 3A cytochromu P450 istotnie hamuje aktywność enzymów wątrobowych oraz innych szlaków przemian metabolicznych. Dlatego jednoczesne podawanie może powodować zmiany stężenia kobicystatu i produktu Nevirapine Teva w osoczu.	Nie zaleca się stosowania produktu Nevirapine Teva z elwitegrawirem jednocześnie z kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Raltegrawir	Brak danych klinicznych. Z uwagi na szlak przemian metabolicznych	Raltegrawir i Nevirapine Teva można stosować w

400 mg dwa razy na dobę	raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62–0,76) C_{min} klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30–0,64) C_{max} klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69–0,86) AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16–1,73) C_{min} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68–1,49) C_{max} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21–1,80) AUC newirapiny ↑ 1,26 C_{min} newirapiny ↑ 1,28 C_{max} newirapiny ↑ 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych.	Doszło do istotnego zmniejszenia ekspozycji klarytromycyny i do zwiększenia ekspozycji metabolitu 14-OH. Ponieważ czynny metabolit klarytromycyny wykazuje zmniejszoną aktywność przeciwko <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , może występować zmieniona ogólna aktywność przeciwko temu drobnoustrojowi chorobotwórczemu. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych w stosunku do klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ściśle obserwację pacjenta, czy nie występują u niego zaburzenia czynności wątroby.
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98–1,40) C_{min} ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84–1,37) C_{max} ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09–1,51) AUC metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84–1,84) C_{min} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86–1,74) C_{max} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,29 (0,98–1,68) Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych.	Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i newirapiny. Ryfabutynę i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania. Jednakże, ze względu na znaczną zmienność międzyosobniczą, u niektórych pacjentów może dochodzić do znacznego zwiększenia całkowitego wpływu ryfabutyny na organizm i mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności ryfabutyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.
Ryfampicyna 600 mg na dobę	AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96–1,28) C_{min} ryfampicyny NW C_{max} ryfampicyny ↔ 1,06 (0,91–1,22) AUC newirapiny ↓ 0,42 C_{min} newirapiny ↓ 0,32 C_{max} newirapiny ↓ 0,50 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4). Lekarze zamierzający leczyć pacjentów ze współwystępującym zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu

		lecniczego Nevirapine Teva, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfampicyny.
LEKI PRZECIWRZYBICZE		
Flukonazol 200 mg na dobę	AUC flukonazolu ↔ 0,94 (0,88–1,01) C _{min} flukonazolu ↔ 0,93 (0,86–1,01) C _{max} flukonazolu ↔ 0,92 (0,85–0,99) Newirapina: ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na Nevirapine Teva należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania tych produktów leczniczych i konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.
Itrakonazol 200 mg na dobę	AUC itrakonazolu ↓ 0,39 C _{min} itrakonazolu ↓ 0,13 C _{max} itrakonazolu ↓ 0,62 Newirapina: nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.	Należy rozważyć korektę dawkowania itrakonazolu w przypadku równoczesnego podawania tych dwóch leków.
Ketokonazol 400 mg na dobę	AUC ketokonazolu ↓ 0,28 (0,20–0,40) C _{min} ketokonazolu NW C _{max} ketokonazolu ↓ 0,56 (0,42–0,73) Newirapina: Stężenia newirapiny w osoczu: ↑1,15–1,28 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ketokonazolu i produktu leczniczego Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C		
Adefowir	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i adefowiru (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Adefowir nie wpływał na żadne ze wspólnych izoform CYP, o których wiadomo, że biorą udział w metabolizmie leku u ludzi i jest wydalany przez nerki. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Adefowir i Nevirapine Teva można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Boceprewir	Boceprewir jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4/5. Jednoczesne podanie boceprewiru i leków, które indukują lub hamują CYP3A4/5, może zwiększać lub zmniejszać ekspozycję. Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszały się po podaniu razem z NNRTI o podobnym szlaku metabolicznym jak newirapina. Kliniczne skutki tego zaobserwowanego zmniejszenia minimalnych stężeń boceprewiru w osoczu nie zostały bezpośrednio ocenione.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania boceprewiru i produktu Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4).

Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru.	Entekawir i Nevirapine Teva można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Interferony (pegylowany interferon alfa 2a i alfa 2b)	Interferony nie wykazują znanego wpływu na CYP 3A4 lub 2B6. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Interferony i Nevirapine Teva można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Rybawiryna	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i rybawiryny (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Rybawiryna nie hamuje enzymów cytochromu P450, nie występują także żadne dowody pochodzące z badań nad toksycznością, mówiące o tym, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Rybawirynę i Nevirapine Teva można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Telaprewir	Telaprewir jest metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP3A. Lek ten jest substratem glikoproteiny P. Inne enzymy także mogą brać udział w metabolizmie. Jednoczesne podanie telaprewiru i produktów leczniczych, które indukują CYP 3A i (lub) glikoproteinę P, może zmniejszać stężenie telaprewiru w osoczu. Nie przeprowadzono badania dotyczącego interakcji między lekami: telaprewirem i newirapiną, jednak badania dotyczące interakcji telaprewiru i NNTRI z podobnym do newirapiny szlakiem metabolicznym wykazały zmniejszone stężenia obu substancji. Wyniki badań DDI telaprewiru z efawirenzem wykazały, że należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania telaprewiru i induktorów P450.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania telaprewiru i newirapiny. Jeśli telaprewir jest podawany jednocześnie z lekiem Nevirapine Teva, należy rozważyć dostosowanie dawki telaprewiru.
Telbiwudyna	Telbiwudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbiwudyny.	Telbiwudynę i Nevirapine Teva można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU		
Cymetydyna	Cymetydyna: nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne cymetydyny. C_{min} newirapiny $\uparrow$ 1,07	Cymetydynę i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		

Warfaryna	Interakcja pomiędzy newirapiną a lekiem przeciwzakrzepowym warfaryną jest złożona, przy czym podczas równoczesnego stosowania tych leków może dochodzić zarówno do wydłużenia, jak i do skrócenia czasu krzepnięcia.	Konieczne jest ściśle kontrolowania siły działania przeciwzakrzepowego.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depot (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	AUC DMPA ↔ C _{min} DMPA ↔ C _{max} DMPA ↔ AUC newirapiny ↑ 1,20 C _{max} newirapiny ↑ 1,20	Równoczesne stosowanie produktu Nevirapine Teva nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i Nevirapine Teva można stosować jednocześnie bez dostosowania dawkowania.
Etynyloestradiol (EE) 0,035 mg	AUC EE ↓ 0,80 (0,67–0,97) C _{min} EE NW C _{max} EE ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Nie należy stosować doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących Nevirapine Teva (patrz punkt 4.4). Nie ustalono właściwych pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek hormonalnych leków antykoncepcyjnych (w postaciach doustnych lub w innych postaciach do stosowania) innych niż DMPA w skojarzeniu z newirapiną.
Noretyndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET ↓ 0,81 (0,70–0,93) C _{min} NET NW C _{max} NET ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
LEKI PRZECIWBÓŁOWE, OPIOIDY		
Metadon Dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu ↓ 0,40 (0,31–0,51) C _{min} metadonu NW C _{max} metadonu ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące metadonem, u których rozpoczyna się leczenie produktem Nevirapine Teva, należy obserwować czy występują objawy odstawienne i należy u nich odpowiednio dostosować dawkę metadonu.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny	Może dochodzić do zmniejszenia stężenia newirapiny w surowicy w wyniku jednoczesnego stosowania ziołowych produktów zawierających dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>). Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących produkt leczniczy i (lub) białek transportowych przez ziele dziurawca zwyczajnego.	Jednoczesne podawanie ziołowych produktów leczniczych zawierających dziurawiec zwyczajny i produktu Nevirapine Teva jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent stosuje już produkty zawierające dziurawiec zwyczajny, należy oznaczyć stężenie newirapiny oraz, jeśli jest to możliwe, poziom wirerii i odstawić

		produkt zawierający dziurawiec zwyczajny. Po odstawieniu preparatu zawierającego dziurawiec zwyczajny może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Nevirapine Teva. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie od przerwania leczenia produktami zawierającymi dziurawca zwyczajnego.
--	--	---

Inne informacje:

Metabolity newirapiny: Badania z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że obecność dapsonu, ryfabutyiny, ryfampicyny i trimetoprymu/sulfametoksazolu nie wpływała na tworzenie się hydroksylowych metabolitów newirapiny. Ketokonazol i erytromycyna znacząco hamowały tworzenie się hydroksylowych metabolitów newirapiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny stosować dosutnych środków antykoncepcyjnych jako jedynej metody zapobiegania ciąży, ponieważ newirapina może zmniejszać stężenia tych produktów leczniczych w osoczu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Ciąża

Dostępne obecnie dane dotyczące kobiet w ciąży nie wskazują na istnienie toksyczności powodującej wady rozwojowe lub działania toksycznego na płód i (lub) noworodka. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Należy zachować ostrożność przepisując newirapinę kobietom w ciąży (patrz punkt 4.4). Ryzyko hepatotoksyczności jest większe u kobiet z liczbą komórek CD4 powyżej 250/mm³ z wykrywalnym HIV-1 RNA w osoczu (50 lub więcej kopii/ml), należy więc wziąć ten czynnik pod uwagę przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających dowodów potwierdzających, że brak zwiększonego ryzyka toksyczności obserwowany u leczonych wcześniej kobiet rozpoczynających leczenie newirapiną z niewykrywalnym mianem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4 powyżej 250 komórek/mm³ dotyczy również kobiet w ciąży. We wszystkich randomizowanych badaniach badających tę kwestię wykluczano kobiety w ciąży, a grupa kobiet w ciąży była niereprezentatywna zarówno w badaniach kohortowych i metaanalizach.

Karmienie piersią

Newirapina łatwo przenika przez barierę łożyskową i jest wykrywana w mleku matki.

Aby uniknąć ryzyka przekazania HIV po urodzeniu zaleca się, by matki zakażone HIV nie karmiły piersią niemowląt oraz by przerywały karmienie piersią, jeżeli przyjmują newirapinę.

Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej obserwowano dowody na zmniejszenie płodności u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, w tym zmęczenia, podczas leczenia produktem Nevirapine Teva. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas jazdy samochodem lub obsługi maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, powinien unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem newirapiną, występującymi we wszystkich badaniach klinicznych, były: wysypka, reakcje alergiczne, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, gorączka, ból głowy i bóle mięśni.

Doświadczenia w stosowaniu leku po jego dopuszczeniu do obrotu wykazały, że do najcięższych działań niepożądanych należą zespół Stevensa-Johnsona/ martwica toksycznoro-rozpływna naskórka, ciężkie zapalenie wątroby/ niewydolność wątroby oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, charakteryzujące się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, powiększenie węzłów chłonnych oraz wpływ na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek. Pierwsze 18 tygodni leczenia stanowi okres krytyczny wymagający ścisłej kontroli (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zanotowano następujące działania niepożądane, które mogą być związane ze stosowaniem newirapiny. Częstość ich występowania oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych dla przypadków uznanych za powiązane z leczeniem newirapiną.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	granulocytopenia
Niezbyt często	niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Często	nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka)
Niezbyt często	reakcje anafilaktyczne
Rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi

Zaburzenia układu nerwowego

Często	bóle głowy
--------	------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka
--------	--

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność) (1,9%)
Niezbyt często	żółtaczką
Rzadko	piorunujące zapalenie wątroby (mogące prowadzić do zgonu)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	wysypka (12,5%)
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczna-rozplywna naskórka (mogące prowadzić do zgonu) (0,2%), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	bóle stawów, bóle mięśni
----------------	--------------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	gorączka, zmęczenie
--------	---------------------

Badania diagnostyczne

Często	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferaz, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia)
Niezbyt często	zmniejszenie stężenia fosforu we krwi; podwyższone ciśnienie krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu 1100.1090, z którego otrzymano większość działań niepożądanych (n=28), częstość występowania granulocytopenii u pacjentów przyjmujących placebo była większa niż u pacjentów przyjmujących newirapinę (odpowiednio 3,3% i 2,5%).

Reakcję anafilaktyczną zidentyfikowano w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, lecz nie było ono obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstości występowania oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n=2718).

Zmniejszenie stężenia fosforu we krwi i podwyższone ciśnienie krwi obserwowano w badaniach klinicznych, w których jednocześnie podawano tenofowir i emtrycyabinę.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące działania niepożądane: zapalenie trzustki, neuropatię obwodową i małopłytkowość. Te działania niepożądane są najczęściej związane z zastosowaniem innych produktów przeciwretrowirusowych i mogą występować, gdy newirapina jest stosowana razem z innymi lekami; jest jednak mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane przez leczenie newirapiną. Rzadko opisywano zespoły niewydolności wątroby i nerek.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skóra i tkanki podskórne

Głównym objawem klinicznym działania toksycznego newirapiny jest wysypka pojawiająca się u 12,5% pacjentów objętych wielolekowymi programami leczenia w badaniach kontrolowanych.

Wysypki są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, z plamkowo-grudkowymi rumieniowymi wykwitami, ze świądem lub bez świądu, zlokalizowane na tułowie, twarzy lub kończynach. Zanotowano przypadki reakcji nadwrażliwości (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). Wysypki występują jako pojedynczy objaw lub jako reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, charakteryzującym się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawowe i mięśniowe, powiększenie węzłów chłonnych oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek.

Wśród pacjentów leczonych newirapiną pojawiły się przypadki ciężkich lub zagrażających życiu reakcji skórnych w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN). Opisano przypadki zgonów w przebiegu zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi. Większość ciężkich wysypek pojawiło się w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia i kilku pacjentów wymagało hospitalizacji, a jeden interwencji chirurgicznej (patrz punkt 4.4).

Wątroba i drogi żółciowe

Najczęściej obserwowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: zwiększenie wartości testów czynnościowych wątroby, w tym AlAT, AspAT, GGTP, bilirubiny całkowitej i fosfatazy zasadowej. Najczęściej pojawiało się bezobjawowo przebiegające zwiększenie aktywności GGTP. Zanotowano przypadki żółtaczki. Wśród pacjentów leczonych newirapiną wystąpiły przypadki zapalenia wątroby (ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność, w tym zgon w przebiegu piorunującego zapalenia wątroby). Najlepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby były podwyższone wartości wyników testów czynnościowych wątroby. Pierwsze 18 tygodni leczenia to okres krytyczny, kiedy wymagane jest ścisłe monitorowanie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Na podstawie badania klinicznego obejmującego 361 dzieci, z których większość otrzymywała leczenie skojarzone z ZDV i (lub) ddI, można stwierdzić, że najczęściej występujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem newirapiny są podobne do występujących u pacjentów dorosłych. Granulocytopenia występuje częściej u dzieci. W otwartym badaniu klinicznym (ACTG 180) granulocytopenia, oceniona jako związana z leczeniem, występowała u 5/37 (13,5%) pacjentów. W podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniu klinicznym (ACTG 245) częstość występowania ciężkiej granulocytopenii związanej z lekiem wynosiła 5/305 (1,6%). W tej populacji zanotowano pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub zespołu Stevensa-Johnsona z martwicą toksyczno-rozplywną naskórka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje antidotum w przypadku przedawkowania newirapiny. Zanotowano przypadki przedawkowania newirapiny po przyjęciu dawek 800 do 6 000 mg na dobę przez okres do 15 dni. U pacjentów wystąpiły: obrzęki, rumień guzowaty, zmęczenie, gorączka, ból głowy, bezsenność, nudności, nacieki w płucach, wysypka, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zmniejszenie masy ciała. Wszystkie powyższe objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia newirapiną.

Dzieci i młodzież

Opisano jeden przypadek znacznego nieumyślnego przedawkowania u noworodka. Przyjęta dawka była 40-krotnie większa niż zalecana dawka 2 mg/kg mc./dobę. Obserwowano łagodną neutropenię i hiperlaktatemię, które ustąpiły samoistnie w ciągu jednego tygodnia bez powikłań klinicznych. Po jednym roku rozwój dziecka był prawidłowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AG01.

Mechanizm działania

Newirapina jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Newirapina jest niekompetycyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1, jednak nie wykazuje biologicznie znaczącej aktywności hamowania odwrotnej transkryptazy HIV-2 lub eukariotycznych polimeraz DNA α , β , γ i δ .

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniach 293 komórek nerkowych z ludzkiego zarodka mediana wartości EC_{50} (stężenie 50% hamowania) newirapiny wynosiła 63 nM w stosunku do izolowanych linii z grupy M HIV-1 z kładów A, B, C, D, F, G, i H oraz krążących postaci rekombinowanych (ang. circulating recombinant forms – CRF), CRF01_AE, CRF02_AG oraz CRF12_BF. W grupie 2923 izolowanych klinicznie linii przeważnie z grupy B HIV-1 średnia wartość EC_{50} wynosiła 90 nM. Porównywalne wartości EC_{50} uzyskiwano w badaniu aktywności przeciwwirusowej newirapiny w komórkach jednojądrzastych z krwi obwodowej, komórkach makrofagów i na linii komórek limfoblastoidalnych. Newirapina nie wykazywała aktywności przeciwwirusowej w stosunku do izolowanych linii z grup O HIV-1 i HIV-2 w hodowli komórkowej.

Newirapina w skojarzeniu z efawirenzem wykazywała silne działanie antagonistyczne przeciw-HIV-1 *in vitro* (patrz punkt 4.5). Działanie to było addytywne w stosunku do działania antagonistycznego inhibitora proteazy rytonawiru lub do inhibitora fuzji enfuwirtydu. Newirapina wykazywała działanie przeciw-HIV-1 od addytywnego do synergicznego w skojarzeniu z inhibitorami proteazy amprenawirem, atazanawirem, indynawirem, lopinawirem, sakwinawirem oraz typranawirem oraz z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): abakawirem, didanozyną, emtricytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem oraz zydowudyną. Aktywność anti-HIV-1 newirapiny była antagonizowana *in vitro* przez produkt leczniczy przeciw-HBV adefowir oraz przez produkt leczniczy przeciw-HCV rybawirynę.

Oporność

In vitro wyizolowano wirusy HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości (100-250-krotnie) na newirapinę w hodowli komórkowej. Analiza genotypowa wykazała mutacje Y181C i (lub) V106A HIV-1 RT w zależności od szczepu wirusa i badanej linii komórkowej. Czas do wystąpienia oporności na newirapinę w hodowli komórkowej nie zmieniał się po podaniu newirapiny w skojarzeniu z kilkoma innymi lekami z grupy NNRTI.

Analiza genotypowa wirusa izolowanego od pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi z niepowodzeniem wirusologicznym (n=71) po podawaniu newirapiny raz na dobę (n=25) lub dwa razy na dobę (n=46) w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną przez 48 tygodni wykazała, że izolowane szczepy od odpowiednio 8 z 25 i 23 z 46 pacjentów zawierały jedną

lub więcej z następujących substytucji związanych z opornością na leki NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L i M230L.

Oporność krzyżowa

In vitro obserwowano szybkie pojawienie się szczepów HIV z krzyżową opornością w stosunku do NNRTI. Oczekuje się występowania oporności krzyżowej na delawirydynę lub efawirenz po niepowodzeniu wirusologicznym po leczeniu newirapiną. W zależności od wyników badań oporności może być zastosowany kolejny schemat leczenia etrawiryną. Występowanie oporności krzyżowej pomiędzy newirapiną a inhibitorami proteazy HIV, inhibitorami integrazy HIV lub lekami hamującymi wnikanie HIV jest mało prawdopodobne, ponieważ różne są enzymy docelowe tych inhibitorów. Również możliwość wystąpienia oporności krzyżowej pomiędzy newirapiną a NRTI jest mała, ponieważ cząsteczki mają inne miejsca wiązania na odwrotnej transkryptazie.

Wyniki badań klinicznych

Działanie newirapiny oceniano zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych.

Badania u pacjentów wcześniej nieleczonych

Badanie 2NN

Podwójne badanie inhibitorów nienukleozydowych 2 NN było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym porównującym preparat zawierający substancję z grupy NNRTI – newirapina, efawirenz oraz oba produkty lecznicze podawane jednocześnie.

1216 pacjentów nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi z wyjściowym stężeniem w osoczu HIV-1 RNA > 5000 kopii/ml przypisano do grupy otrzymującej 400 mg newirapiny raz na dobę, 200 mg newirapiny dwa razy na dobę, efawirenz 600 mg raz na dobę lub newirapinę (400 mg) i efawirenz (800 mg) raz na dobę oraz stawudynę i lamiwudynę przez 48 tygodni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, niepowodzenie leczenia, zdefiniowano jako obniżenie o mniej niż 1 log₁₀ stężenia HIV-1 RNA w osoczu w ciągu pierwszych 12 tygodni, lub dwa kolejne pomiary ponad 50 kopii/ml od 24 tygodnia, lub progresja choroby.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 34 lata; około 64% pacjentów było płci męskiej; mediana liczby komórek CD4 wynosiła 170 i 190 komórek/mm³ odpowiednio w grupie otrzymującej newirapinę dwa razy na dobę oraz w grupie otrzymującej efawirenz. Pomiedzy grupami nie występowały znaczące różnice pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej.

Porównanie ustalonych wcześniej parametrów skuteczności pomiędzy grupą otrzymującą newirapinę dwa razy na dobę oraz grupą otrzymującą efawirenz.

Schemat leczenia newirapiną dwa razy na dobę oraz schemat leczenia efawirenzem nie różniły się znacząco (p=0,091) pod względem skuteczności mierzonej niepowodzeniem leczenia lub pod względem jakiegokolwiek składnika niepowodzenia leczenia, w tym niepowodzenia wirusologicznego.

Skojarzone stosowanie newirapiny (400 mg) i efawirenu (800 mg) było związane z największą częstością występowania działań niepożądanych oraz największym odsetkiem niepowodzeń leczenia (53,1%). Ponieważ schemat leczenia newirapina + efawirenz nie jest związany z dodatkową skutecznością i powodował więcej działań niepożądanych niż każdy z tych produktów leczniczych oddzielnie, stosowanie tego schematu leczenia nie jest zalecane.

U 20% pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę oraz u 18% pacjentów przyjmujących efawirenz występowało co najmniej jedno działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia. Zapalenie wątroby zgłaszane jako działanie niepożądane występowało odpowiednio u 10 (2,6%) oraz 2 (0,5%) pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę i efawirenz. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co

najmniej jedna toksyczność wątroby potwierdzona laboratoryjnie 3 lub 4 stopnia, wynosił 8,3% w przypadku pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę oraz 4,5% w przypadku efawirenz. Spośród pacjentów z toksycznością wątroby 3 lub 4 stopnia potwierdzoną laboratoryjnie, odsetek pacjentów z jednoczesnym zapaleniem wątroby typu B lub C wynosił 6,7% oraz 20,0% w grupie przyjmującej newirapinę dwa razy na dobę oraz 5,6% i 11,1% w grupie przyjmującej efawirenz.

Trzyletnie badanie w okresie obserwacji 2NN

Retrospektywne badanie wielośrodkowe porównujące skuteczność przeciwwirusową newirapiny oraz efawirenz w ciągu 3 lat w skojarzeniu z stawudyną i lamiwudyną u pacjentów w badaniu 2NN od 49 do 144 tygodnia. Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu 2NN i byli aktywnie obserwowani w 48 tygodniu, po zakończeniu badania oraz byli nadal leczeni w przychodni ośrodka prowadzącego badanie, byli proszeni o udział w tym badaniu. Pierwszorzędowe punkty końcowe (odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia) oraz drugorzędowe punkty końcowe badania, jak również leczenie podstawowe były podobne do oryginalnego badania 2NN.

W tym badaniu udokumentowano trwałą odpowiedź na newirapinę przez co najmniej trzy lata oraz wykazano równoważność w zakresie 10% pomiędzy newirapiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę a efawirenzem pod względem niepowodzenia leczenia. Zarówno pierwszorzędowe ($p=0,92$) oraz drugorzędowe punkty końcowe nie wykazywały statystycznie znaczących różnic pomiędzy efawirenzem a newirapiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę.

Badania pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie NEFA

Badanie NEFA jest kontrolowanym, prospektywnym i randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym opcje terapeutyczne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na inhibitorze proteazy z niewykrywalnym obciążeniem na newirapinę, efawirenz lub abakawir. W badaniu przypisano losowo 460 dorosłych, którzy przyjmowali dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy oraz co najmniej jeden inhibitor proteazy (PI) oraz, u których stężenie HIV-1 RNA w osoczu było mniejsze niż 200 kopii/ml przez co najmniej ostatnie sześć miesięcy i zmieniono lek z PI na newirapinę (155 pacjentów), efawirenz (156) lub abakawir (149). Pierwszorzędownym punktem końcowym był zgon, progresja do AIDS lub zwiększenie stężenia HIV-1 RNA do 200 kopii lub więcej na ml.

Po 12 miesiącach estymator Kaplana–Meiera prawdopodobieństwa osiągnięcia punktu końcowego wynosiły 10% w grupie otrzymującej newirapinę, 6% w grupie otrzymującej efawirenz oraz 13% w grupie otrzymującej abakawir ($p=0,10$ według analizy intention-to-treat).

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była znacząco mniejsza (61 pacjentów lub 41%) w grupie przyjmującej abakawir w porównaniu z grupą przyjmującą newirapinę (83 pacjentów lub 54%) lub efawirenz (89 pacjentów lub 57%). Odstawienie produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych było konieczne u znacząco mniejszej liczby pacjentów przyjmujących abakawir (9 pacjentów lub 6%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi newirapinę (26 pacjentów lub 17%) lub efawirenz (27 pacjentów lub 17%).

Zakażenia okołoporodowe

Przeprowadzono liczne badania oceniające wpływ stosowania newirapiny na okołoporodowe przeniesienie wirusa, gdzie szczególnie ważne było badanie HIVNET 012. Wykazało ono znaczące zmniejszenie ryzyka przeniesienia wirusa po zastosowaniu pojedynczej dawki newirapiny (13,1% ($n=310$)) w grupie stosującej newirapinę, w porównaniu z 25,1% ($n=308$) w grupie zydowudyny podawanej bardzo krótko ($p=0,00063$). Monoterapia z zastosowaniem newirapiny jest związana z rozwojem oporności na NNRTI. Pojedyncza dawka newirapiny podana matkom lub niemowlętom może prowadzić do zmniejszenia skuteczności, jeśli schemat leczenia zakażenia wirusem HIV z

zastosowaniem newirapiny zostanie wprowadzony u tych pacjentów w ciągu 6 miesięcy lub wcześniej. Jednoczesne zastosowanie jakichkolwiek leków przeciwretrowirusowych z pojedynczą dawką newirapiny spowoduje wystąpienie oporności na newirapinę. Jeśli dostępne są inne leki przeciwretrowirusowe, pojedynczą dawkę newirapiny należy stosować w skojarzeniu z innymi skutecznymi lekami przeciwretrowirusowymi (jak zaleca się w międzynarodowych wytycznych).

Znaczenie kliniczne powyższych danych w populacjach europejskich nie zostało ustalone. Ponadto, jeśli newirapina jest stosowana w pojedynczej dawce w celu zapobiegnięcia przeniesieniu zakażenia wirusem HIV-1 z matki na dziecko nie można wykluczyć ryzyka hepatotoksyczności u matki i dziecka.

Dzieci i młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w Południowej Afryce potwierdziły, że newirapina w dawkach 4/7 mg/kg mc. oraz 150 mg/m² pc. była dobrze tolerowana i skuteczna w leczeniu przeciwretrowirusowym u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży. Po 48. tygodniu obserwowano znaczącą poprawę pod względem odsetka komórek CD4⁺ w obu leczonych grupach. Ponadto oba schematy dawkowania były skuteczne w zmniejszaniu miana wirusa. W tym 48-tygodniowym badaniu nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa w żadnej z leczonych grup.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Newirapina ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym (>90%) u zdrowych ochotników i dorosłych z zakażeniem wirusem HIV-1. Całkowita biodostępność u 12 zdrowych dorosłych po podaniu pojedynczej dawki wyniosła 93±9% (średnie SD) dla tabletek 50 mg i 91±8% dla roztworu doustnego. Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg newirapiny maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 2±0,4 µg/ml (7,5 µM) było osiągane po 4 godzinach. W przypadku podania wielokrotnego maksymalne stężenia newirapiny zwiększały się liniowo w zakresie dawek 200 do 400 mg/dobę. Z doniesień literaturowych wynika, że u 20 pacjentów zarażonych wirusem HIV po podaniu leku w dawce 200 mg/dobę, stężenie maksymalne newirapiny w stanie równowagi wynosiło 5,74 µg/ml (5,00-7,44) i stężenie minimalne 3,73 µg/ml (3,20-5,08), przy wartości AUC 109,0 h* µg/ml (96,0-143,5). Inne publikowane dane potwierdzają te wnioski. Długotrwała skuteczność jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, u których stężenie newirapiny nie jest mniejsze niż 3,5 µg/ml.

Dystrybucja: Newirapina ma charakter lipofilowy i jest w zasadzie niejonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji (Vd) newirapiny wynosiła 1,21±0,09 l/kg, co wskazuje na szeroką dystrybucję u ludzi. Newirapina łatwo przenika przez łożysko i jest wykrywana w mleku matki. Newirapina w około 60% wiąże się z białkami osocza krwi przy stężeniach w osoczu w zakresie 1-10 µg/ml. Stężenia newirapiny w płynie mózgowo-rdzeniowym człowieka (n=6) wynosiły 45% (±5%) stężeń w osoczu; stosunek ten równa się w przybliżeniu frakcji nie związanej z białkami osocza.

Biotransformacja i eliminacja: Badania *in vivo* u ludzi i *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały intensywną biotransformację newirapiny przy udziale cytochromu P450 (utlenianie), w wyniku której powstawało kilka metabolitów hydroksylowanych. Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej sugerują, że w oksydacyjnym metabolizmie newirapiny biorą głównie udział izoenzymy cytochromu P450 z grupy CYP3A, choć i inne izoenzymy mogą odgrywać drugorzędną rolę. W badaniach oceniających zależność wydalania od masy ciała u ośmiu zdrowych ochotników - mężczyzn otrzymujących newirapinę w dawce 200 mg dwa razy na dobę do uzyskania stanu równowagi, a następnie pojedynczą dawkę 50 mg C14-newirapiny, wykryto około 91,4±10,5% znakowanej radioaktywnie dawki, z czego 81,3±11,1% odzyskano w moczu, stanowiącym główną drogę wydalania w porównaniu z 10,1±1,5% w kale. Ponad 80% radioaktywności stwierdzonej w moczu pochodziło z produktów sprzęgania hydroksylowanych metabolitów z kwasem glukuronowym. Tak więc metabolizm z udziałem cytochromu P450, sprzęganie z kwasem glukuronowym i wydalanie z moczem glukuronidów stanowią główną drogę biotransformacji i eliminacji newirapiny u ludzi. Jedynie mała frakcja (<5%) radioaktywności w moczu (co odpowiada <3% dawki całkowitej)

pochodzi od związku macierzystego. Zatem wydalanie przez nerki odgrywa niewielką rolę w eliminacji związku macierzystego.

Wykazano, że newirapina jest induktorem wątrobowych enzymów metabolizujących cytochromu P450. Farmakokinetyka autoindukcji charakteryzuje się w przybliżeniu 1,5-2-krotnym zwiększeniem klirensu newirapiny w czasie terapii prowadzonej od pojedynczej dawki do dawki 200-400 mg/dobę podawanej przez 2-4 tygodnie. Autoindukcja wyraża się także równoczesnym skróceniem okresu półtrwania w fazie eliminacji newirapiny w osoczu z około 45 godzin (pojedyncza dawka) do około 25-30 godzin po wielokrotnym podaniu 200-400 mg/dobę.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek: Przeprowadzono badania porównawcze farmakokinetyki newirapiny po podaniu pojedynczej dawki u 23 pacjentów z łagodnymi ($50 < Cl_{kr} < 80$ ml/min), umiarkowanymi ($30 < Cl_{kr} < 50$ ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min), z uszkodzeniem nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagającą dializowania, oraz u 8 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($Cl_{kr} > 80$ ml/min). Parametry farmakokinetyczne newirapiny nie zmieniły się w sposób istotny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi). Jednakże u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagającą dializowania, zanotowano zmniejszenie wartości AUC newirapiny o 43,5% w czasie tygodniowego stosowania. Wystąpiło też nagromadzenie hydroksylowych metabolitów newirapiny w osoczu krwi. Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują, że u pacjentów dializowanych, którzy są leczeni newirapiną, dodatkowe podawanie 200 mg newirapiny po każdej dializie pomaga zrównoważyć efekt dializy w odniesieniu do wartości klirensu newirapiny.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest ≥ 20 ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki newirapiny.

Zaburzenia czynności wątroby: Przeprowadzono badanie w stanie równowagi porównujące 46 pacjentów z:

łagodnym (n=17: punktacja wg skali Ishaka 1-2),
umiarkowanym (n=20; punktacja wg skali Ishaka 3-4),
lub ciężkim (n=9; punktacja wg skali Ishaka 5-6, grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh A u 8 pacjentów, 1 pacjenta nie dotyczyła klasyfikacji Child-Pugh) zwłóknieniem wątroby jako miarą niewydolności tego narządu.

Pacjenci objęci badaniem otrzymywali leczenie przeciwretrowirusowe obejmujące podawanie newirapiny w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 6 tygodni przed pobraniem próbek do badań farmakokinetycznych, przy czym mediana czasu trwania ich leczenia wynosiła 3,4 roku. W badaniu tym nie stwierdzono zmian dystrybucji farmakokinetycznej newirapiny podawanej w dawkach wielokrotnych i jej pięciu utlenionych metabolitów.

Jednak u około 15% pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, minimalne wartości stężenia newirapiny po jej podaniu wynosiły powyżej 9000 ng/ml (były dwukrotnie większe od zazwyczaj stwierdzanych wartości stężenia minimalnego). Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być poddawani starannej obserwacji pod względem objawów toksyczności wywoływanych przez produkt leczniczy.

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym podawanie 200 mg newirapiny w pojedynczej dawce u pacjentów niezakażonych wirusem HIV z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh: n=6; grupa B wg klasyfikacji Child-Pugh: n=4) zaobserwowano istotne zwiększenie AUC newirapiny u jednego z pacjentów z niewydolnością wątroby grupy B wg klasyfikacji Child-Pugh, z wodobrzuszem. Sugeruje to, że pacjenci z pogarszającą się czynnością wątroby i wodobrzuszem mogą być narażeni na zwiększone ryzyko kumulacji newirapiny w krążeniu ogólnym. Ze względu na to, że podczas wielokrotnego dawkowania newirapina indukuje swój własny metabolizm, to badanie obejmujące stosowanie pojedynczej dawki może nie odzwierciedlać wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę w przypadku wielokrotnego dawkowania (patrz punkt 4.4).

Płeć oraz osoby w podeszłym wieku

W ramach międzynarodowego badania 2NN przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1077 pacjentów, która obejmowała 391 kobiet. U kobiet stwierdzono o 13,8% mniejszy klirens newirapiny niż u mężczyzn. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie. Ponieważ ani masa ciała, ani wskaźnik masy ciała (BMI) nie wpływały na klirens newirapiny, wpływu płci nie można wyjaśnić wielkością ciała. Farmakokinetyka newirapiny u pacjentów z zakażeniem HIV-1 nie zmienia się w zależności od wieku (zakres: od 19 do 68 lat) ani rasy (czarna, latynoska, kaukaska) pacjenta. Nie prowadzono oddzielnych badań newirapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki newirapiny zostały pozyskane z dwóch głównych źródeł: 48-tygodniowego badania z udziałem dzieci w Południowej Afryce (BI 1100.1368) obejmującego 123 HIV-1 pozytywnych, nie leczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat; i zbiorczej analizy z pięciu protokołów badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) obejmującego 495 pacjentów w wieku od 14 dni życia do 19 lat.

Farmakokinetyczne dane uzyskane z badań z udziałem 33 pacjentów (w wieku 0,77-13,7 lat) w grupie o zwiększonej częstotliwości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m² pc. BID (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m² pc. QD) powoduje średnie geometryczne lub średnie minimalne stężenia newirapiny pomiędzy 4-6 µg/ml (jak szacowane z danych dotyczących pacjentów dorosłych). Dodatkowo zaobserwowane minimalne stężenia newirapiny były porównywalne pomiędzy dwoma metodami.

Zbiorcza analiza protokołów 245, 356, 366, 377 i 403 badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) pozwoliła na ocenę dzieci wieku poniżej 3 miesięcy (n=17) włączonych do badań PACTG. Zaobserwowane stężenie newirapiny w osoczu pozostawało w zakresie jaki występował u dorosłych i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami szczególnie w drugim miesiącu życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach rakotwórczości newirapina indukowała powstawanie guzów wątroby u szczurów i myszy. Wspomniane wyniki związane są najprawdopodobniej z faktem, iż newirapina jest silnym induktorem enzymów wątrobowych, nie zaś z działaniem genotoksycznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza (w postaci jednowodnej)
Powidon K25
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PE/PVdC-Aluminium lub blistry OPA/Alu/PVC-Aluminium. Pudełko tekturowe zawiera 14 tabletek (opakowanie kalendarzowe).

Opakowanie do leczenia podtrzymującego

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PE/PVdC-Aluminium lub blistry OPA/Alu/PVC-Aluminium. Pudełko tekturowe zawiera 60 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/598/001-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopad 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpień 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107 c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nevirapine Teva 200 mg tabletki
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 200 mg newirapiny (w postaci bezwodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę: szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
60 tabletek
120 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nevirapine Teva 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nevirapine Teva 200 mg tabletki
newirapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (OPAKOWANIE KALENDARZOWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nevirapine Teva 200 mg tabletki
newirapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla pacjenta

Nevirapine Teva 200 mg tabletki newirapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Nevirapine Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nevirapine Teva
3. Jak stosować lek Nevirapine Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nevirapine Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nevirapine Teva i w jakim celu się go stosuje

Lek Nevirapine Teva należy do grupy leków nazywanych przeciwtretowirusowymi i stosowany jest w leczeniu zakażeń wirusem nabytego braku odporności (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1).

Substancją czynną leku jest newirapina. Newirapina należy do grupy leków przeciwko wirusowi HIV, zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Odwrotna transkryptaza jest enzymem potrzebnym wirusowi HIV do namnażania się. Newirapina hamuje działanie odwrotnej transkryptazy. Poprzez zatrzymanie działania odwrotnej transkryptazy lek Nevirapine Teva pomaga kontrolować zakażenie wirusem HIV-1.

Lek Nevirapine Teva jest wskazany w leczeniu osób zakażonych wirusem HIV-1: dorosłych, młodzieży i dzieci bez względu na wiek. Lek Nevirapine Teva należy koniecznie przyjmować jednocześnie z innymi lekami przeciwtretowirusowymi. Lekarz określi, które leki są najlepsze dla pacjenta.

Jeśli lek Nevirapine Teva przepisano dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje zawarte w tej ulotce są adresowane do dziecka (w takim przypadku słowo „pacjent” należy rozumieć jako „dziecko”).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nevirapine Teva

Kiedy nie stosować leku Nevirapine Teva

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na newirapinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nevirapine Teva (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Nevirapine Teva z powodu:
 - ciężkiej wysypki skórnej
 - wysypki skórnej lub innych objawów, takich jak:
 - gorączka
 - powstawanie pęcherzy
 - opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

- zapalenie oka
- obrzęk twarzy
- obrzęk uogólniony
- duszność
- ból mięśni lub stawów
- ogólnie złe samopoczucie
- ból brzucha
- reakcje nadwrażliwości (alergiczne)
- zapalenie wątroby
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Nevirapine Teva z powodu zmian czynności wątroby
- jeśli pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Ten produkt ziołowy może spowodować utratę skuteczności leku Nevirapine Teva.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nevirapine Teva należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podczas pierwszych 18 tygodni stosowania leku Nevirapine Teva bardzo istotne jest, aby pacjent lub lekarz prowadzący zwracać uwagę na objawy ze strony wątroby lub reakcje skórne. Mogą być one ciężkie lub nawet mogą zagrażać życiu. Największe ryzyko wystąpienia takich reakcji istnieje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub nadwrażliwości (reakcji alergicznych mogących wystąpić w postaci wysypki), której towarzyszą inne działania niepożądane, takie jak:

- gorączka,
- powstawanie pęcherzy na skórze,
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej,
- stany zapalne oczu,
- obrzęk twarzy,
- obrzęki uogólnione,
- duszność,
- bóle mięśni lub stawów,
- ogólnie złe samopoczucie,
- lub bóle brzucha

NALEŻY PRZERWAĆ PRZYJMOWANIE LEKU NEVIRAPINE TEVA I NIEZWŁOCZNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z lekarzem, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W przypadku wystąpienia kiedykolwiek łagodnych objawów wysypki bez innych reakcji, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku Nevirapine Teva.

W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu,
- uczucie mdłości (nudności),
- wymioty,
- zażółcenie skóry (żółtaczka),
- bóle brzucha

należy przerwać stosowanie leku Nevirapine Teva i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji ze strony wątroby, reakcji skórnych lub nadwrażliwości w trakcie stosowania leku Nevirapine Teva, NIGDY NIE PRZYJMOWAĆ leku Nevirapine Teva ponownie bez porozumienia z lekarzem. Należy stosować dawkę leku Nevirapine Teva zgodnie z zaleceniami lekarza. Jest to szczególnie ważne w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (więcej informacji, patrz punkt *Jak stosować lek Nevirapine Teva*).

Następujący pacjenci są w grupie zwiększonego ryzyka problemów z wątrobą:

- kobiety
- pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C
- pacjenci z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby
- pacjenci nieleczeni ze zwiększoną liczbą komórek CD4 w czasie rozpoczynania stosowania leku Nevirapine Teva (u kobiet więcej niż 250 komórek/mm³, u mężczyzn więcej niż 400 komórek/mm³)
- leczeni wcześniej pacjenci z wykrywalnym poziomem HIV-1 w osoczu i zwiększoną liczbą komórek CD4 po rozpoczęciu stosowania newirapiny (więcej niż 250 komórek/mm³ u kobiet, więcej niż 400 komórek/mm³ u mężczyzn).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne (choroba wskazująca na AIDS), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe mogą wystąpić zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej ciała. W przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej ciała należy skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4 „*Możliwe działania niepożądane*”).

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może wystąpić choroba kości zwana martwicą kości (śmierć kości spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie układu odpornościowego oraz podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Należy poinformować lekarza o jednoczesnym przyjmowaniu newirapiny i zydowudyny, ponieważ konieczne może być sprawdzenie liczby białych krwinek.

Nie należy stosować leku Nevirapine Teva po narażeniu na kontakt z wirusem HIV, chyba, że u pacjenta zdiagnozowano zakażenie HIV i lek został zalecony przez lekarza. Lek Nevirapine Teva nie leczy zakażenia wirusem HIV. Dlatego nadal rozwijać się mogą zakażenia oraz inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV. Należy regularnie kontaktować się z lekarzem. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo, że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

W leczeniu wysypki związanej z przyjmowaniem leku Nevirapine Teva nie należy stosować prednizonu.

W celu zapobiegania ciąży i zapobiegania przeniesieniu zakażenia wirusem HIV pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne („pigułki”) lub stosujące inne metody antykoncepcji

hormonalnej podczas leczenia lekiem Nevirapine Teva powinny dodatkowo stosować mechaniczny środek antykoncepcyjny (np. prezerwatywy).

Pacjentki w wieku pomenopauzalnym stosujące hormonalną terapię zastępczą powinny zasięgnąć porady lekarza przed przyjęciem leku Nevirapine Teva.

Jeśli pacjent przyjmuje ryfampicynę w celu leczenia gruźlicy, powinien zwrócić się do lekarza przed zastosowaniem tego leku z lekiem Nevirapine Teva.

Dzieci i młodzież

Nevirapine Teva w tabletkach może być stosowany u:

- dzieci w wieku 16 lat i starszych
- dzieci w wieku poniżej 16 lat:
 - o masie ciała 50 kg lub większej
 - lub u których wskaźnik powierzchni ciała wynosi powyżej 1,25 m².

U dzieci w wieku poniżej 16 lat o masie ciała poniżej 50 kg lub u których wskaźnik powierzchni ciała wynosi poniżej 1,25m², należy zastosować inne dostępne doustne postaci leków zawierające newirapinę.

Inne leki i Nevirapine Teva

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nevirapine Teva, ponieważ może być konieczne monitorowanie, czy leki te nadal będą skuteczne oraz dokonanie niezbędnych zmian dawkowania. Należy dokładnie zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków stosowanych w leczeniu zakażeń wirusem HIV, które będą przyjmowane jednocześnie z lekiem Nevirapine Teva.

W szczególności istotne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu następujących leków:

- preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, leki stosowane w leczeniu depresji)
- ryfampycyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- ryfabutyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- antybiotyki makrolidowe, np. klarytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- flukonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- metadon (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)
- warfaryna (lek zmniejszający krzepnięcie krwi)
- hormonalne środki antykoncepcyjne, np. („pigułka”)
- atazanawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- lopinawir i rytonawir (inne leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- fosamprenawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- efawirenz (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- etrawiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- ryłpiwiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- delawirdyna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- zydowudyna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- boceprewir (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
- telaprewir (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
- elwitegrawir, kobicystat (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)

Lekarz będzie dokładnie monitorował działanie leku Nevirapine Teva oraz wszystkich powyższych leków, jeśli lek Nevirapine Teva jest stosowany w skojarzeniu z tymi lekami.

W przypadku dializy nerek lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki leku Nevirapine Teva, ponieważ lek Nevirapine Teva może być częściowo wypłukiwany z krwi podczas dializy.

Nevirapine Teva z jedzeniem i piciem

Nie ma ograniczeń dotyczących przyjmowania leku Nevirapine Teva z jedzeniem i piciem.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

W trakcie stosowania leku Nevirapine Teva należy przerwać karmienie piersią. Niektórzy lekarze zalecają ponadto, aby przerwać karmienie piersią w przypadku zakażenia wirusem HIV, ponieważ możliwe jest, że dziecko może zarazić się wirusem HIV przez mleko matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Nevirapine Teva pacjent może odczuwać zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu, stosowania narzędzi lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, powinien unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdu, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn.

Nevirapine Teva zawiera laktozę i sól

Lek zawiera laktozę (cukier mleczny). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Nevirapine Teva

Nie należy przyjmować samego leku Nevirapine Teva. Lek należy przyjmować jednocześnie z co najmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz przepisze odpowiednie leki.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie:

Zwykle stosuje się jedną tabletkę 200 mg raz na dobę w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (okres wstępny). Po 14 dniach zalecana dawka wynosi jedną tabletkę 200 mg dwa razy na dobę.

Bardzo ważne jest, aby przyjmować tylko jedną tabletkę leku Nevirapine Teva na dobę przez pierwsze 14 dni (okres leczenia „wstępnego”). W przypadku wystąpienia wysypki w tym okresie, nie należy zwiększać dawki i należy skonsultować się z lekarzem.

Wykazano, że stosowanie 14-dniowego okresu wstępnego zmniejsza ryzyko wystąpienia wysypki skórnej.

Lek Nevirapine Teva musi zawsze być przyjmowany jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków. Zalecenia te są dostępne w ulotkach dołączanych do tych leków.

Przyjmowanie leku Nevirapine Teva należy kontynuować tak długo, jak zalecił lekarz.

Jak opisano w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” powyżej, lekarz będzie kontrolował leczenie poprzez sprawdzanie wyników testów czynności wątroby lub ocenę objawów niepożądanych, takich jak wysypka. Na podstawie wyników kontroli lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu lub

zakończeniu stosowania leku Nevirapine Teva. Lekarz może potem zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku.

Lek Nevirapine Teva tabletki należy przyjmować wyłącznie doustnie. Nie żuć tabletek. Nevirapine Teva można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nevirapine Teva

Nie należy stosować większej dawki leku Nevirapine Teva niż zalecona przez lekarza i opisana w niniejszej ulotce. Obecnie mało jest danych dotyczących skutków przedawkowania leku Nevirapine Teva. W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Nevirapine Teva należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Nevirapine Teva

Nie należy pomijać dawki leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 8 godzin, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 8 godzin, należy przyjąć tylko kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Przerwanie stosowania leku Nevirapine Teva

Przyjmowanie wszystkich dawek we właściwym czasie:

- w znacznym stopniu zwiększa skuteczność zaleconego skojarzenia leków przeciwretrowirusowych
- zmniejsza rozwój oporności wirusa HIV na leki przeciwretrowirusowe.

Ważne jest, aby zażywać lek Nevirapine Teva ściśle według podanych wyżej zaleceń, dopóki lekarz nie podejmie decyzji o przerwaniu leczenia.

Jeśli przyjmowanie leku Nevirapine Teva zostanie przerwane na więcej niż 7 dni, lekarz zaleci ponowne rozpoczęcie leczenia od 14-dniowego okresu „wstępnego” (opisanego powyżej) przed powrotem do przyjmowania leku dwa razy na dobę.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania tego leku, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak wspomniano powyżej, w części zatytułowanej "Ostrzeżenia i środki ostrożności", najważniejsze działania niepożądane leku Nevirapine Teva to ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne oraz poważne uszkodzenie wątroby. Działania te występują głównie w ciągu pierwszych 18 tygodni stosowania leku Nevirapine Teva. Jest to zatem ważny okres, w którym pacjent wymaga ścisłej kontroli przez lekarza.

W przypadku zaobserwowania kiedykolwiek objawów wysypki należy natychmiast powiadomić lekarza.

Jeśli występuje wysypka, wykazuje ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednakże, u niektórych pacjentów wysypka w postaci pęcherzy może mieć przebieg ciężki lub zagrażający życiu (zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka), zanotowano też przypadki zgonów. Większość przypadków zarówno ciężkiej, jak i łagodnej lub umiarkowanej wysypki występuje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia wysypki oraz złego samopoczucia, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (alergiczne). Takie reakcje mogą wystąpić w postaci anafilaksji (ciężka postać reakcji alergicznej) z objawami, takimi jak:

- wysypka
- obrzęk twarzy
- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- wstrząs anafilaktyczny

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić również w postaci wysypki lub innych działań niepożądanych, takich jak:

- gorączka
- powstawanie pęcherzy na skórze
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- stany zapalne oczu
- obrzęk twarzy
- obrzęki uogólnione
- duszność
- bóle mięśni lub stawów
- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek (niewydolność wątroby lub nerek).

W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów reakcji nadwrażliwości, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu.

Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby po zastosowaniu leku Nevirapine Teva, w tym kilka przypadków zapalenia wątroby, które mogą być nagłe i ostre (piorunujące zapalenie wątroby) i niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie Wątroby, takich jak:

- utrata apetytu
- nudności
- wymioty
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- ból brzucha

Wymienione poniżej działania niepożądane występowały u pacjentów przyjmujących newirapinę:

Bardzo często (u więcej niż 1 na 10 osób):

- wysypka

Często (u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- bóle głowy
- uczucie mdłości (nudności)
- wymioty
- bóle brzucha
- luźne stolce (biegunka)
- zapalenie wątroby
- zmęczenie
- gorączka
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Niezbyt często (u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- reakcje alergiczne objawiające się wysypką, obrzękiem twarzy, trudnościami w oddychaniu (skurcz oskrzeli) lub wstrząsem anafilaktycznym
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- ciężkie i zagrażające życiu wysypki skórne (zespół Stevensa-Johnsona/toksyczno-rozpływna martwica naskórka)
- pokrzywka
- obrzęk naczynioruchowy
- bóle stawów
- bóle mięśni
- zmniejszenie stężenia fosforu we krwi
- zwiększenie ciśnienia krwi

Rzadko (u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zapalenie wątroby o gwałtownym przebiegu (piorunujące zapalenie wątroby)
- reakcja na lek z objawami ogólnoustrojowymi (reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi)

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące objawy:

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub płytek krwi
- zapalenie trzustki
- osłabione lub nietypowe odczucia skórne.

Objawy te są zwykle związane z zastosowaniem innych leków przeciwretrowirusowych i można oczekiwać ich wystąpienia w przypadku stosowania leku Nevirapine Teva w skojarzeniu z innymi lekami; jednakże jest mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane przez Nevirapine Teva.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Może wystąpić zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia), które częściej występuje u dzieci. Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), która może mieć związek z leczeniem newirapiną, również występuje częściej u dzieci. Podobnie jak w przypadku objawów wysypki, należy powiadomić lekarza o jakichkolwiek działaniach niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nevirapine Teva

Ten lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nevirapine Teva

- Substancją czynną leku jest newirapina. Każda tabletki zawiera 200 mg newirapiny (w postaci newirapiny bezwodnej).
- Inne składniki leku to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, powidon K25, karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A), krzemionka koloidalna i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Nevirapine Teva i co zawiera opakowanie

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki. Z jednej strony tabletki wytłoczony jest symbol „N” oraz „200” z linią podziału pomiędzy „N” i „200”. Z drugiej strony tabletki jest linia podziału. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Lek Nevirapine Teva w tabletkach jest dostępny w blistrach, po 14 (opakowanie kalendarzowe), 60 lub 120 tabletek w pudełku tekturowym. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Węgry

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.