

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Nevirapin (wasserfrei).

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 168 mg Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, ovale, bikonvexe Tabletten. Eine Seite enthält eine Prägung mit „N“, einer Bruchkerbe und „200“. Die andere Seite hat eine Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nevirapin Teva ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinische Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nevirapin Teva ist von Ärzten zu verordnen, die mit der Behandlung der HIV-Infektion Erfahrung haben.

Patienten ab 16 Jahre und älter

Die für Nevirapin Teva empfohlene Dosis ist eine 200 mg Tablette täglich während der ersten 14 Tage (diese Einleitungsphase sollte beachtet werden, da dadurch die Häufigkeit des Auftretens von Hautausschlag verringert wird), gefolgt von einer 200 mg Tablette zweimal täglich, in Kombination mit mindestens zwei weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen.

Kinder (Jugendliche)

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten sind gemäß dem vorstehend beschriebenen Dosierschema auch geeignet für größere Kinder, besonders Jugendliche, im Alter unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht von über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m² entsprechend der Mosteller-Formel.

Nevirapin Teva 200 mg können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die eine Dialyse benötigen, wird eine zusätzliche 200 mg Dosis Nevirapin Teva nach jeder Dialysebehandlung empfohlen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 20 ml/min benötigen keine Dosisanpassung, siehe Abschnitt 5.2.

Leberfunktionsstörung

Nevirapin Teva darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C, siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Nevirapin Teva wurde an Patienten über 65 Jahren nicht speziell untersucht.

Empfehlungen zur Dosisanpassung

Bei Patienten, bei denen während der 14-tägigen Einleitungsphase, in der 200 mg/Tag angewendet werden, ein Hautausschlag auftritt, darf die Nevirapin Teva Dosis erst erhöht werden, wenn der Hautausschlag sich vollständig zurückgebildet hat. Isoliert auftretender Hautausschlag ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Das Dosierungsschema mit 1 x täglich 200 mg sollte nicht über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen fortgesetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte eine alternative Behandlung aufgrund des möglichen Risikos von Unterdosierung und Resistenz gewählt werden.

Patienten, die die Nevirapin Teva Therapie länger als 7 Tage unterbrechen, nehmen die Behandlung gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema unter Einhaltung der 14-tägigen Einleitungsphase wieder auf.

Zu toxischen Wirkungen, die ein Absetzen von Nevirapin Teva erfordern, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten, bei denen die Behandlung wegen schweren Hautausschläges, wegen Hautausschläges zusammen mit anderen körperlichen Symptomen, Überempfindlichkeitsreaktionen oder klinisch manifester Hepatitis im Zusammenhang mit Nevirapin abgebrochen wurde, darf Nevirapin Teva nicht weiter angewendet werden.

Nevirapin Teva darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh C). Bei vorbestehenden Serumspiegeln von Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) von mehr als dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs, darf Nevirapin Teva erst dann angewendet werden, wenn sich die Ausgangswerte von ASAT/ALAT unter dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs stabilisiert haben.

Patienten, deren ASAT- oder ALAT-Serumspiegel während einer Nevirapin Teva Behandlung mehr als das 5fache der Obergrenze des Normalbereichs aufwies und bei denen nach erneuter Gabe von Nevirapin Teva wieder von der Norm abweichende Leberfunktionswerte auftraten, dürfen Nevirapin Teva nicht weiter anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen nicht gleichzeitig mit Nevirapin Teva eingenommen werden, da das Risiko reduzierter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von Nevirapin besteht (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nevirapin Teva sollte ausschließlich zusammen mit wenigstens zwei antiretroviral wirksamen Substanzen verwendet werden (siehe Abschnitt 5. 1).

Nevirapin Teva darf nicht als alleiniger antiretroviraler Wirkstoff angewendet werden, da die Monotherapie mit jedem antiretroviralem Arzneimittel erwiesenermaßen zu viraler Resistenz führt.

Die ersten 18 Wochen einer Behandlung mit Nevirapin sind ein kritischer Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung der Patienten erforderlich ist, um das potentielle Auftreten von schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Auswirkungen auf die Haut (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)) oder schwerwiegender Hepatitis bzw. Leberversagen frühzeitig zu entdecken. Das größte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf Leber und Haut besteht in den ersten 6 Wochen der Therapie. Das Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse besteht jedoch auch über diesen Zeitraum hinaus und die Überwachung sollte in kurzen Intervallen fortgesetzt werden. Bei Frauen und bei erhöhten CD4-Zellzahlen zu Behandlungsbeginn besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse. Sofern nicht der Nutzen das Risiko überwiegt, sollte eine Behandlung mit Nevirapin Teva nicht bei erwachsenen Frauen mit einer CD4-Zellzahl größer als 250 Zellen/mm³ oder bei erwachsenen Männern mit einer CD4-Zellzahl größer als 400 Zellen/mm³ begonnen werden. Diese Empfehlung basiert auf dem Auftreten von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Leberschädigungen in kontrollierten und nicht kontrollierten Studien.

In einigen Fällen schritt die Schädigung der Leber trotz abgebrochener Behandlung weiter voran. Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Hepatitis, schwerwiegende Hauterscheinungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, müssen Nevirapin absetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Nevirapin darf nach schwerwiegenden Wirkungen auf Leber oder Haut oder nach Überempfindlichkeitsreaktionen nicht wieder eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosierung, insbesondere die 14-tägige Einleitungsphase, muss strikt eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf die Haut

Schwere und lebensbedrohliche Auswirkungen auf die Haut, einschließlich letaler Verläufe, sind hauptsächlich während der ersten 6 Wochen der Behandlung mit Nevirapin vorgekommen. Dazu gehörten Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Überempfindlichkeitsreaktionen, deren Charakteristika Hautausschlag, Beeinträchtigung der körperlichen Verfassung und Beteiligung der inneren Organe waren. Die Patienten müssen während der ersten 18 Behandlungswochen intensiv überwacht werden, insbesondere sind sie engmaschig auf das Auftreten eines isolierten Hautausschlages hin zu kontrollieren. Nevirapin Teva muss bei allen Patienten dauerhaft abgesetzt werden, bei denen ein schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag in Verbindung mit körperlichen Symptomen (wie Fieber, Blasenbildung, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedemen, Myalgie, Arthralgie oder allgemeinem Unwohlsein), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse, auftritt. Nevirapin Teva muss bei allen Patienten dauerhaft abgesetzt werden, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion (Hautausschlag in Verbindung mit konstitutionellen Symptomen sowie Beteiligung innerer Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert) auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Nevirapin Teva in höheren als den empfohlenen Dosierungen kann Häufigkeit und Schweregrad der Auswirkungen auf die Haut, wie des Stevens-Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse, steigern.

Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, bei denen in Zusammenhang mit einer Nevirapin-Anwendung Haut- und/oder Leberreaktionen auftraten, beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Prednison (40 mg/Tag in den ersten 14 Tagen der Nevirapin-Behandlung) hat nachgewiesenermaßen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von durch Nevirapin ausgelösten Hautausschlägen nicht verringert, und kann zu einem hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrades verstärkten Auftreten von Hautausschlägen während der ersten 6 Wochen der Nevirapin-Therapie führen.

Einige Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender Auswirkungen auf die Haut sind identifiziert worden; zu diesen gehören die Nichtbeachtung der anfänglichen Tagesdosis von 200 mg während der Einleitungsphase und große Verzögerungen zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Aufsuchen des behandelnden Arztes. Frauen scheinen gegenüber Männern ein höheres Risiko für die Entwicklung von Hautausschlägen zu haben, egal ob sie eine Nevirapin-Behandlung erhalten oder mit einem nicht Nevirapin-haltigen Regime behandelt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine wesentliche toxische Reaktion auf Nevirapin im Hautausschlag besteht. Sie sollten dazu angehalten werden, den behandelnden Arzt unverzüglich über jeden auftretenden Hautausschlag zu informieren und jede Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Aufsuchen des Arztes zu vermeiden. Die Mehrheit der in Verbindung mit Nevirapin stehenden Hautausschläge tritt in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Daher müssen die Patienten während dieser Zeit sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Hautausschlägen überwacht werden. Den Patienten muss erklärt werden, dass, wenn ein Hautausschlag während der zweiwöchigen Einleitungsphase auftritt, eine Dosissteigerung so lange nicht erfolgen darf, bis der Hautausschlag vollständig zurückgebildet ist. Das Dosierungsschema mit 1 x täglich 200 mg sollte nicht über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen fortgesetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte eine alternative Behandlung aufgrund des möglichen Risikos von Unterdosierung und Resistenz gewählt werden.

Jeder Patient, bei dem ein schwerer Hautausschlag oder ein Hautausschlag in Verbindung mit konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Blasenbildung, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Myalgie, Arthralgie oder allgemeinem Unwohlsein auftritt, sollte das Arzneimittel absetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Bei diesen Patienten darf die Behandlung mit Nevirapin Teva nicht wieder aufgenommen werden.

Falls Patienten mit einem Verdacht auf Nevirapin Teva-assoziierten Hautausschlag vorstellig werden, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer mäßigen bis schwerwiegenden Erhöhung (ASAT oder ALAT über dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs) sollte die Behandlung mit Nevirapin Teva dauerhaft beendet werden.

Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion (Hautausschlag in Verbindung mit konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Myalgie, Arthralgie und Lymphadenopathie, sowie Beteiligung innerer Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert) auftritt, muss Nevirapin Teva auf Dauer abgesetzt werden und darf nicht wieder eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkungen auf die Leber

Bei mit Nevirapin behandelten Patienten ist es zu schwerwiegender, lebensbedrohlicher Leberschädigung, einschließlich letal verlaufener akuter Lebernekrose, gekommen. Die ersten 18 Wochen der Behandlung sind ein kritischer Zeitabschnitt, der eine engmaschige Überwachung des Patienten erfordert. Das Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse ist in den ersten 6 Wochen der Behandlung am größten. Jedoch ist auch über diesen Zeitraum hinaus mit einem gewissen Risiko zu rechnen, so dass die Überwachung in engen Intervallen während der Behandlung fortgesetzt werden sollte.

Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, bei denen in Zusammenhang mit einer Nevirapin-Anwendung Haut- und/oder Leberreaktionen auftraten, beobachtet.

Erhöhte Werte der Serumspiegel von ASAT oder ALAT mit oder über dem 2,5fachen der Obergrenze des Normalbereichs und/oder eine Co-Infektion mit Hepatitis B und/oder C zu Beginn einer antiretroviralen Therapie sind mit einem größeren Risiko hepatischer Nebenwirkungen während einer antiretroviralen Therapie im Allgemeinen, einschließlich eines Nevirapin-haltigen Regimes, verbunden.

Frauen und Patienten mit höherer CD4-Zellzahl haben ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse. Frauen haben ein dreifach höheres Risiko als Männer für die Entwicklung von symptomatischen, oft mit Hautausschlag einhergehenden hepatischen Ereignissen (5,8 % versus 2,2 %). Auch Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung haben ein höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse bei Behandlung mit Nevirapin. In einer retrospektiven Übersicht hatten Frauen mit CD4-Zellzahlen > 250 Zellen/mm³ ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse verglichen mit Frauen deren CD4-Zellzahl bei < 250 Zellen/mm³ lag (11 % versus 0,9 %). Ein erhöhtes Risiko wurde auch bei Männern beobachtet, deren CD4-Zellzahl > 400 Zellen/mm³ betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4-Zellzahl < 400 Zellen/mm³).

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass unerwünschte hepatische Ereignisse wesentliche toxische Reaktionen auf Nevirapin darstellen und deswegen eine engmaschige Überwachung während der ersten 18 Wochen erforderlich ist. Sie sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen, die auf Hepatitis hindeuten, Nevirapin abzusetzen und sich unverzüglich einer medizinischen Untersuchung, einschließlich Leberfunktionstests, zu unterziehen.

Überwachung von Leberfunktionswerten

Untersuchungen zur klinischen Chemie, einschließlich Leberfunktionstests, sollten vor Beginn der Nevirapin Teva Therapie sowie in angemessenen Abständen während der Therapie durchgeführt werden.

Unter Nevirapin wurden erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, in einigen Fällen bereits in den ersten Behandlungswochen.

Asymptomatische Anstiege von Leberenzymkonzentrationen werden häufig beschrieben und stellen nicht in jedem Fall eine Gegenanzeige für Nevirapin Teva dar. Asymptomatische GGT-Konzentrationsanstiege sind keine Gegenanzeige für die Fortsetzung der Behandlung.

Die Überprüfung der Leberfunktion sollte während der ersten 2 Behandlungsmonate alle 2 Wochen, außerdem im dritten Behandlungsmonat und danach regelmäßig vorgenommen werden. Ferner sollte eine Überprüfung der Leberfunktion durchgeführt werden, wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf Hepatitis und / oder Überempfindlichkeit hindeuten.

Wenn die Serumspiegel von ASAT oder ALAT das 2,5fache oder mehr der Obergrenze des Normalbereiches vor oder während der Therapie betragen, sollte während der regelmäßigen Kontrollbesuche häufiger eine Überprüfung der Leberfunktion erfolgen. Nevirapin Teva darf bei Patienten mit ASAT oder ALAT über dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereiches so lange nicht angewendet werden, bis sich die Ausgangswerte von ASAT/ALAT unterhalb des 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs stabilisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Ärzte und Patienten sollten sorgfältig auf frühe Anzeichen einer Hepatitis wie Anorexie, Nausea, Ikterus, Bilirubinurie, acholische Stühle, Vergrößerung oder Empfindlichkeit der Leber achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend den Arzt aufzusuchen, wenn diese Symptome auftreten.

Wenn die Serumspiegel von ASAT oder ALAT während der Therapie auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normalbereiches ansteigen, muss Nevirapin Teva sofort abgesetzt werden. Sinken die Serumspiegel von ASAT oder ALAT auf die Ausgangswerte zurück und weist der Patient weder klinische Anzeichen oder Symptome einer Hepatitis, Hautausschläge, noch konstitutionelle Symptome oder andere Befunde, die auf eine gestörte Organfunktion hindeuten, auf, kann es im Einzelfall möglich sein, die Nevirapin-Behandlung mit der Anfangsdosis von 200 mg/Tag für die ersten 14 Tage und anschließend mit 400 mg/Tag fortzusetzen. In solchen Fällen ist eine häufigere Überprüfung der Leberfunktionswerte erforderlich. Wenn erneut von der Norm abweichende Leberfunktionswerte auftreten, ist Nevirapin Teva dauerhaft abzusetzen.

Tritt eine klinisch manifeste Hepatitis auf, die sich durch Anorexie, Nausea, Erbrechen, Ikterus zusammen mit Laborbefunden wie mäßig oder stark veränderten Leberfunktionswerten (abgesehen von GGT) zeigt, muss die Nevirapin-Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Nevirapin darf Patienten, bei denen die Behandlung wegen klinisch manifester Nevirapin-bedingter Hepatitis abgebrochen wurde, nicht erneut gegeben werden.

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nevirapin wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Nevirapin Teva ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund pharmakokinetischer Untersuchungsergebnisse sollte Nevirapin bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen an der Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen einschließlich chronischer aktiver Hepatitis zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Weitere Warnhinweise

Von schwerwiegender Leberschädigung einschließlich Leberversagen mit Erfordernis einer Transplantation ist in einzelnen Fällen nicht HIV-infizierter Patienten berichtet worden, die mehrere Dosen Nevirapin im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe (PEP), einer nicht zugelassenen Anwendung, eingenommen hatten. Über die Verwendung von Nevirapin zur PEP, insbesondere auch hinsichtlich der Behandlungsdauer, gibt es keine gezielte Studie und deshalb wird nachdrücklich von einer derartigen Verwendung abgeraten.

Eine Kombinationstherapie mit Nevirapin Teva führt nicht zu einer Heilung der HIV-1-Infektion. Bei den Patienten können weiterhin Krankheiten, die bei einer fortgeschrittenen HIV-1-Infektion zu beobachten sind, auftreten, z.B. opportunistische Infektionen.

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine Kombinationstherapie mit Nevirapin das Risiko einer HIV-1-Übertragung auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut verringert.

Hormonale Verhütungsmittel außer DMPA dürfen von Frauen, die Nevirapin Teva einnehmen, nicht als einzige Verhütungsmittel verwendet werden, da Nevirapin eventuell die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel senken kann. Deswegen und um das Risiko einer HIV-Übertragung zu vermindern,

werden mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) empfohlen. Wird neben der Behandlung mit Nevirapin Teva eine postmenopausale Hormontherapie angewendet, ist deren therapeutische Wirkung zu überwachen.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z. B. höherem Alter, und mit arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie einer länger andauernden antiretroviralen Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglukose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Rahmen von klinischen Studien stand Nevirapin mit einem Anstieg des HDL-Cholesterins und einer generellen Verbesserung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Zusammenhang. Aufgrund fehlender spezifischer Studien mit Nevirapin hinsichtlich der Modifizierung des kardiovaskulären Risikos bei mit HIV-infizierten Patienten ist die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse bisher jedoch noch nicht bekannt. Die Wahl antiretroviraler Arzneimittel muss in erster Linie auf deren antiviraler Wirkung basieren.

Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Leiden oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Wichtige Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Aufgrund der vorhandenen pharmakokinetischen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Nevirapin nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5)

Lactose: Nevirapin Teva Tabletten enthalten 336 mg Lactose pro maximal empfohlener täglicher Dosis. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nevirapin Teva nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nevirapin ist ein Induktor von CYP3A und möglicherweise auch von CYP2B6, dessen maximale Induktion innerhalb von 2-4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Mehrfachgaben erreicht wird.

Arzneimittel, die diesen Stoffwechselweg nutzen, können verringerte Plasmaspiegel aufweisen, wenn sie zusammen mit Nevirapin Teva angewendet werden. Daher wird die sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit von gemeinsam mit Nevirapin Teva angewendeten Arzneimitteln, die der P450 Metabolisierung unterliegen, empfohlen.

Die Resorption von Nevirapin wird durch Nahrungsmittel, Antazida oder Arzneimittel, die mit einem alkalischen Puffer formuliert sind, nicht beeinträchtigt.

Die Daten zu Wechselwirkungen werden als geometrisches Mittel mit einem 90 %igen Konfidenzintervall (90 % KI) angegeben, wenn diese Daten verfügbar sind. n.b. = nicht bestimmt, ↑ = erhöht, ↓ = verringert, ↔ = keine Auswirkung.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkungen	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
NRTIs		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} n.b. Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich	Keine Veränderung der scheinbaren Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Lamivudin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} n.b. Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: Im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen waren die Plasmaspiegel unverändert.	Stavudin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tenofovir 300 mg 1 x täglich	Tenofovir Plasmaspiegel bleiben bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin unverändert, Nevirapin Plasmaspiegel werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tenofovir nicht beeinflusst.	Tenofovir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Zidovudin 100-200 mg 3 x täglich	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} n.b. Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin hat keinen Einfluß auf die Pharmakokinetik von Nevirapin.	Zidovudin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
NNRTIs		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Nevirapin Teva wird wegen der additiven Toxizität und des fehlenden Nutzens hinsichtlich der Wirksamkeit beider NNRTIs gegenüber einem NNRTI alleine, nicht

		empfohlen.
PROTEASEHEMMER		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<p><u>Atazanavir/Ritonavir 300/100mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/Ritonavir 400/100mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/Ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen.
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1400 mg 2 x täglich	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird.
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/Ritonavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich	<p><u>Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg) Lopinavir/Ritonavir

		2 x täglich mit einer Mahlzeit wird in Kombination mit Nevirapin Teva. empfohlen. Eine Dosisanpassung von Nevirapin Teva ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen). 300/75 mg/m ² 2 x täglich	<u>Pädiatrische Patienten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m ² Körperoberfläche 2 x täglich mit einer Mahlzeit in Betracht zu ziehen. wenn diese in Kombination mit Nevirapin Teva angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir/Ritonavir vermutet wird.
Nelfinavir 750 mg 3 x täglich	Nelfinavir AUC ↔ 1,06 (0,78-1,14) C _{min} ↔ 0,68 (0,50-1,5) C _{max} ↔ 1,06 (0,92-1,22) Nelfinavir-Metabolit M8: AUC ↓ 0,38 (0,30–0,47) C _{min} ↓ 0,34 (0,26–0,45) C _{max} ↓ 0,41 (0,32–0,52) Nevirapin: im Vergleich mit früher erhobenen Kontrollwerten waren die Plasmaspiegel unverändert.	Nelfinavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ritonavir 600 mg 2 x täglich	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin Plasmaspiegels.	Ritonavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir	Begrenzte Daten zu mit Ritonavir geboosterten Saquinavir Weichgelantinekapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Saquinavir/Ritonavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir	Es wurden keine spezifischen	Tipranavir und Nevirapin Teva

500/200 mg 2 x täglich	Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die begrenzten Daten aus einer Phase IIa Studie an HIV-infizierten Patienten zeigten einen nicht signifikanten Abfall von TPV C _{min} um 20 %.	können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ENTRY-INHIBITOREN		
Enfuvirtid	Aufgrund des Stoffwechselweges werden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enfuvirtid und Nevirapin erwartet.	Enfuvirtid und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Maraviroc 300 mg 1 x täglich	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C _{min} n.b. Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) verglichen mit historischen Kontrollen. Nevirapin-Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt, es wird keine Beeinflussung erwartet.	Maraviroc und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
INTEGRASE INHIBITOREN		
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Es sind keine klinischen Daten verfügbar. Aufgrund des Stoffwechselweges von Raltegravir wird keine Wechselwirkung erwartet.	Raltegravir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	Clarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolit 14-OH Clarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH Clarithromycin C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH Clarithromycin C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C _{min} ↑ 1,28 Nevirapin C _{max} ↑ 1,24 verglichen mit historischen Kontrollen.	Die Clarithromycin-Exposition war signifikant herabgesetzt, die Exposition des Metaboliten 14-OH erhöht. Da der aktive Metabolit von Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium-intracellulare-Komplex</i> hat, kann auch die Gesamtaktivität gegen Krankheitserreger verändert sein. Eine alternative Therapie anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.
Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x täglich	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolit 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Nevirapin gesehen. Rifabutin

	<p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin $C_{\min} \uparrow 1,22 (0,86-1,74)$ Metabolit 25-O-desacetylrifabutin $C_{\max} \uparrow 1,29 (0,98-1,68)$</p> <p>Im Vergleich zu historischen Daten wurde ein klinisch nicht relevanter Anstieg der scheinbaren Clearance von Nevirapin (um 9 %) berichtet.</p>	<p>und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Jedoch kann es wegen der hohen interindividuellen Variabilität bei einigen Patienten zu einem beträchtlichen Anstieg der Rifabutin-Konzentration und einem daraus resultierenden erhöhten Risiko einer Rifabutin-Toxizität kommen. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen.</p>
<p>Rifampicin 600 mg 1 x täglich</p>	<p>Rifampicin AUC $\leftrightarrow 1,11 (0,96-1,28)$ Rifampicin C_{\min} n.b. Rifampicin $C_{\max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22)$</p> <p>Nevirapin AUC $\downarrow 0,42$ Nevirapin $C_{\min} \downarrow 0,32$ Nevirapin $C_{\max} \downarrow 0,50$ verglichen mit historischen Kontrollen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte, die mit Tuberkulose infizierte Patienten behandeln müssen und die eine Nevirapin Teva enthaltende Therapie anwenden, sollten stattdessen die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin in Betracht ziehen.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Fluconazol 200 mg 1 x täglich</p>	<p>Fluconazol AUC $\leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01)$ Fluconazol $C_{\min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01)$ Fluconazol $C_{\max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99)$</p> <p>Nevirapin Plasmaspiegel: $\uparrow 100 \%$ verglichen mit historischen Daten mit alleiniger Gabe von Nevirapin.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel, sollte dies wegen der höheren Nevirapin Teva-Exposition mit besonderer Sorgfalt erfolgen und die Patienten engmaschig überwacht werden.</p>
<p>Itraconazol 200 mg 1 x täglich</p>	<p>Itraconazol AUC $\downarrow 0,39$ Itraconazol $C_{\min} \downarrow 0,13$ Itraconazol $C_{\max} \downarrow 0,62$</p> <p>Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.</p>
<p>Ketoconazol 400 mg 1 x täglich</p>	<p>Ketoconazol AUC $\downarrow 0,28 (0,20-0,40)$ Ketoconazol C_{\min} n.b. Ketoconazol $C_{\max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73)$</p> <p>Nevirapin: Plasmaspiegel: $\uparrow 1,15-1,28$ verglichen mit historischen Kontrollen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen.</p>
ANTAZIDA		
<p>Cimetidin</p>	<p>Cimetidin: Es wurde keine signifikante</p>	<p>Cimetidin und Nevirapin Teva</p>

	Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Cimetidin beobachtet. Nevirapin C_{\min} \uparrow 1,07	können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
ANTITHROMBOTIKA		
Warfarin	Die Interaktion zwischen Nevirapin und dem Antithrombotikum Warfarin ist komplex. Bei gleichzeitiger Anwendung kann es sowohl zur Zunahme als auch zur Abnahme der Gerinnungszeit kommen.	Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter ist erforderlich.
KONTRAZEPTIVA		
Depo-Medroxyprogesterone-Acetat (DMPA) 150 mg alle 3 Monate	DMPA AUC \leftrightarrow DMPA C_{\min} \leftrightarrow DMPA C_{\max} \leftrightarrow Nevirapin AUC \uparrow 1,20 Nevirapin C_{\max} \uparrow 1,20	Die gleichzeitige Anwendung mit Nevirapin veränderte die suppressive Wirkung von DMPA auf den Eisprung nicht. DMPA und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC \downarrow 0,80 (0,67-0,97) EE C_{\min} n.b. EE C_{\max} \leftrightarrow 0,94 (0,79-1,12)	Frauen, die Nevirapin Teva einnehmen, sollten keine oralen hormonellen Kontrazeptiva als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Angemessene Dosen für hormonelle Kontrazeptiva (oral oder in anderen Anwendungsformen) mit Ausnahme von DMPA sind in Kombination mit Nevirapin in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit nicht ermittelt worden.
Norethindron (NET) 1,0 mg 1 x täglich	NET AUC \downarrow 0,81 (0,70-0,93) NET C_{\min} n.b. NET C_{\max} \downarrow 0,84 (0,73-0,97)	Frauen, die Nevirapin Teva einnehmen, sollten keine oralen hormonellen Kontrazeptiva als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Angemessene Dosen für hormonelle Kontrazeptiva (oral oder in anderen Anwendungsformen) mit Ausnahme von DMPA sind in Kombination mit Nevirapin in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit nicht ermittelt worden.
OPIOID ERSATZMITTEL		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC \downarrow 0,40 (0,31-0,51) Methadon C_{\min} n.b. Methadon C_{\max} \downarrow 0,58 (0,50- 0,67)	Patienten unter Methadon, die eine Nevirapin Teva-Therapie beginnen, sollten auf Entzugssymptome beobachtet werden; ihre Methadondosis ist entsprechend anzupassen.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut	Nevirapin-Serum-Konzentrationen können durch gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, verringert werden. Dies geht auf die Induktion von Arzneimittel	Pflanzliche Zubereitungen die Johanniskraut enthalten dürfen nicht gleichzeitig mit Nevirapin Teva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls ein Patient bereits

	metabolisierenden Enzymen bzw. Transportproteinen durch Johanniskraut zurück.	Johanniskraut zu sich nimmt, sind Nevirapin- und möglichst auch Virenkonzentrationen zu überprüfen und die Einnahme von Johanniskraut abbrechen. Nach dem Absetzen von Johanniskraut können die Nevirapin-Konzentrationen ansteigen. Die Nevirapin Teva Dosierung könnte einer Anpassung bedürfen. Die Induktionswirkung kann über mindestens 2 Wochen nach Absetzen von Johanniskraut anhalten.
--	-------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Weitere Angaben

Nevirapin-Metaboliten: In Studien mit humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Bildung hydroxylierter Nevirapin-Metaboliten in Anwesenheit von Dapson, Rifabutin, Rifampicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol nicht beeinträchtigt wurde. Ketoconazol und Erythromycin hemmten die Bildung dieser Metaboliten signifikant.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Derzeit verfügbare Daten von Schwangeren zeigen keine zu Missbildungen führende oder den Fetus / das Neugeborene betreffende Toxizität. Bislang stehen keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten zur Verfügung. In reproduktionstoxikologischen Studien, die an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, konnten keine teratogenen Wirkungen nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen jedoch keine hinreichenden und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Es ist Vorsicht geboten, wenn Nevirapin schwangeren Frauen verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4). Da Lebertoxizität bei Frauen mit einer CD4-Zellzahl größer als 250 Zellen/mm³ häufiger auftritt, sollte dieser Umstand bei der therapeutischen Entscheidung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen orale Kontrazeptiva nicht als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, weil Nevirapin die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel verringern könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nevirapin passiert leicht die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden. Stillenden Müttern wird empfohlen abzustillen, wenn sie mit Nevirapin Teva behandelt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die über alle Studien hinweg am häufigsten berichteten, mit Nevirapin in Verbindung gebrachten unerwünschten Wirkungen waren Hautausschlag, allergische Reaktionen, Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerzen und Myalgie.

Die Erfahrungen nach Markteinführung haben gezeigt, dass die schwerwiegendsten Nebenwirkungen Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, schwere Hepatitis bzw. Leberversagen und Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Hautausschlag zusammen mit anderen konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Arthralgie, Myalgie und Lymphadenopathie sowie zusätzlicher Beteiligung der inneren Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert, sind. Die ersten 18 Behandlungswochen sind ein kritischer Zeitraum, währenddessen engmaschige Überwachung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Von folgenden unerwünschten Wirkungen wurde berichtet, die möglicherweise mit der Anwendung von Nevirapin im Zusammenhang stehen. Die geschätzten Häufigkeiten basieren auf Ereignissen, die aus den gesammelten Daten mehrerer klinischer Studien stammen und für die ein Zusammenhang mit der Nevirapin-Behandlung in Betracht gezogen wurde.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Untersuchungen

Häufig: von der Norm abweichende Leberfunktionstests

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Granulozytopenie*

Selten: Anämie

* In Studie 1100.1090, aus der die Mehrzahl in Zusammenhang mit Nevirapin stehenden Nebenwirkungen (n = 28) kamen, kamen Granulozytopenien (3,3 %) bei Patienten unter Placebo häufiger vor als unter Nevirapin (2,5 %).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag (13,6 %)

Gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse (0,1 %), Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie

Gelegentlich: Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Müdigkeit

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeit

Nicht bekannt: Arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, anaphylaktische Reaktionen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hepatitis (1,4 %)
Gelegentlich: Gelbsucht
Selten: fulminante Hepatitis

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und facialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Von den folgenden Ereignissen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese Ereignisse treten häufig in Verbindung mit anderen antiretroviralen Substanzen auf und können erwartet werden, wenn Nevirapin Teva in Kombination mit diesen angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Nevirapin zurückzuführen sind. Selten wurde über hepatorenale Syndrome berichtet.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinations-therapie (CART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Haut- und Unterhautzellgewebe

Die häufigste klinische Nebenwirkung von Nevirapin ist Hautausschlag, wobei in kontrollierten klinischen Studien ein Nevirapin-bedingter Hautausschlag bei 13,6 % der Patienten unter Kombinationsbehandlung auftrat.

Der Hautausschlag ist in der Regel eine leicht bis mäßig ausgeprägte makulopapulöse, erythematöse Hauteruption mit oder ohne Juckreiz, die am Stamm, im Gesicht und an den Extremitäten auftritt. Über allergische Reaktionen (Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria) wurde berichtet. Hautausschläge treten isoliert oder in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Hautausschlag zusammen mit anderen konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Arthralgie, Myalgie und Lymphadenopathie sowie zusätzlicher Beteiligung der inneren Organe, welche sich als Hepatitis, Eosinophilie, Granulozytopenie und Nierenfunktionsstörungen äußert, auf.

Bei mit Nevirapin behandelten Patienten traten schwerwiegende und lebensbedrohliche Auswirkungen auf die Haut auf, darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Letale Verläufe von SJS, TEN und Überempfindlichkeitsreaktionen sind bekannt geworden. Die Mehrzahl der schwerwiegenden Hautausschläge trat innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen auf; bei einigen war eine stationäre Aufnahme und bei einem Patienten eine chirurgische Intervention erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Leber und Galle

Die meisten beobachteten Veränderungen von Laborwerten sind Anstiege von Leberfunktionswerten, darunter ALAT, ASAT, GGT, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase. Am häufigsten sind

asymptomatische Anstiege der GGT-Konzentration. Von Ikterus-Fällen ist berichtet worden. Fälle von Hepatitis (schwere und lebensbedrohende Leberschädigung, einschließlich letal verlaufener akuter Lebernekrose) sind bei mit Nevirapin behandelten Patienten festgestellt worden. Der beste Indikator für nachfolgende schwerwiegende hepatische Ereignisse waren erhöhte Leberfunktionswerte zu Beginn der Behandlung. Die ersten 18 Behandlungswochen sind ein kritischer Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Gemäß der Erfahrung mit 361 in klinischen Prüfungen behandelten pädiatrischen Patienten - von denen die Mehrzahl eine Kombinationsbehandlung mit Zidovudin und/oder Didanosin erhielten - waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die mit Nevirapin in Verbindung gebracht wurden, ähnlich denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Granulozytopenie wurde bei Kindern häufiger festgestellt. In einer offenen klinischen Studie (ACTG 180) trat Granulozytopenie - bewertet als in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehend - bei 5 von 37 Patienten (13,5 %) auf. In ACTG 245, einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie, betrug die Häufigkeit schwerer in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehender Granulozytopenien 5 von 305 Patienten (1,6 %). Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder Übergangssyndrom vom Stevens-Johnson-Syndrom zu toxisch epidermaler Nekrolyse sind bei diesem Kollektiv beobachtet worden.

4.9 Überdosierung

Für eine Nevirapin-Überdosierung ist kein Antidot bekannt. Es wurden Überdosierungsfälle mit Tagesdosen zwischen 800 mg und 6.000 mg über bis zu 15 Tage berichtet. Bei diesen Patienten wurden Ödeme, Erythema nodosum, Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Übelkeit, pulmonale Infiltrate, Hautausschlag, Schwindel, Erbrechen, erhöhte Transaminasen und Gewichtsverlust beobachtet. All diese Erscheinungen verschwanden nach dem Absetzen von Nevirapin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: NNRTI (nicht-nukleosidischer reverser Transkriptase-Inhibitor), ATC-Code: J05AG01

Wirkungsmechanismus

Nevirapin ist ein NNRTI des HIV-1. Nevirapin ist ein nicht-kompetitiver Inhibitor der reversen Transkriptase von HIV-1, der jedoch die Wirkung der reversen Transkriptase von HIV-2 oder der eukaryoten DNA-Polymerasen α , β , γ oder δ biologisch nicht signifikant hemmt.

Antivirale Wirkung *in vitro*

Der mediane EC₅₀-Wert (50 %ige Hemmkonzentration) von Nevirapin liegt bei 63 nM gegen ein Testpanel von HIV-1-Isolaten der Gruppe M mit den Subtypen A, B, C, D, F, G und H sowie zirkulierenden rekombinanten Formen (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG und CRF12_BF, die sich in human-embryonischen Nierenzellen 293 replizieren. Bei einem Testpanel von 2.923 klinischen HIV-1-Isolaten vorwiegend des Subtyps B betrug der mittlere EC₅₀-Wert 90 nM. Vergleichbare EC₅₀-Werte wurden bei der Messung der antiviralen Aktivität von Nevirapin in peripheren mononuklearen Blutzellen, bei von Monozyten abgeleiteten Makrophagen oder lymphoblastoiden Zelllinien erreicht. Nevirapin hatte in Zellkulturen keine antivirale Aktivität gegen Isolate von HIV-1 der Gruppe O und gegen HIV-2-Isolate.

Die anti-HIV-1 Aktivität von Nevirapin in Kombination mit Efavirenz erwies sich *in vitro* als stark antagonistisch (siehe Abschnitt 4.5) und als additiv bis antagonistisch in Kombination mit dem Proteasehemmer Ritonavir oder dem Fusionshemmer Enfuvirtid. Nevirapin zeigte eine additive bis

synergistische anti-HIV-Aktivität in Kombination mit den Proteasehemmern Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir und Tipranavir sowie mit den NRTI Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die anti-HIV-1-Aktivität von Nevirapin wurde *in vitro* durch das anti-HBV-Arzneimittel Adefovir und das anti-HCV-Arzneimittel Ribavirin antagonisiert.

Resistenz

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit (100-250fach) gegenüber Nevirapin entwickeln sich in Zellkulturen. Untersuchungen des Genotyps zeigten Mutationen des HIV-1-RT-Genes Y181C und/oder V106A in Abhängigkeit des eingesetzten Virusstamms und der eingesetzten Zelllinie. Die Zeit bis zum Eintreten einer Nevirapin Resistenz blieb bei Zellkulturen unverändert, wenn zur Auswahl Nevirapin in Kombination mit mehreren anderen NNRTI gehörte.

Phänotypische und genotypische Veränderungen der HIV-1-Isolate bei bisher nicht vorbehandelten Patienten, die entweder Nevirapin (n = 24) oder Nevirapin in Kombination mit Zidovudin (n = 14) erhielten, wurden in Phase I/II-Studien über den Zeitraum von 1 bis mehr als 12 Wochen beobachtet. Nach einer 1-wöchigen Monotherapie mit Nevirapin zeigten Isolate von 3/3 Patienten eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Nevirapin in den Zellkulturen. Eine oder mehrere zu Aminosäure-Substitution führende RT-Mutationen, K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C und G190A, wurden bei HIV-1-Isolaten einiger Patienten bereits 2 Wochen nach Beginn der Behandlung nachgewiesen. Bis Woche 8 der Monotherapie mit Nevirapin, wiesen 100 % der getesteten Patienten (n = 24) HIV-1-Isolate mit einem mehr als 100fachen Rückgang der Empfindlichkeit gegen Nevirapin in Zellkulturen im Vergleich zu Studienbeginn auf und es lagen eine oder mehrere der mit Nevirapin assoziierten RT-Resistenzmutationen vor. Bei neunzehn dieser Patienten (80 %) traten Isolate mit Y181C-Substitutionen unabhängig von der Dosis auf.

Die genotypische Auswertung der Isolate von bisher nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen ein virologisches Therapieversagen auftrat (n = 71) und die mit Nevirapin einmal täglich (n = 25) oder zweimal täglich (n = 46) in Kombination mit Lamivudin und Stavudin über 48 Wochen behandelt wurden, zeigte, dass Isolate von 8/25 bzw. 23/46 Patienten eine oder mehrere der folgenden mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Substitutionen enthielten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L und M230L.

Kreuzresistenz

In vitro ist eine schnelle Entwicklung von HIV-Stämmen, die kreuzresistent gegenüber NNRTI sind, zu beobachten. Bei einem virologischen Therapieversagen mit Nevirapin ist eine Kreuzresistenz gegen Delavirdin und Efavirenz zu erwarten. Je nach den Ergebnissen der Resistenztestung kann im Anschluss ein Regime angewandt werden, das Etravirin enthält. Eine Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und entweder HIV-Proteasehemmern, HIV-Integraseinhibitoren oder HIV-Entry-Inhibitoren ist unwahrscheinlich, da sich die betroffenen Zielstrukturen unterscheiden. In gleicher Weise ist die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Nevirapin und den NRTI gering, da die Moleküle verschiedene Bindungsstellen an der reversen Transkriptase haben.

Klinische Ergebnisse

Nevirapin ist sowohl an bisher unbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten geprüft worden.

Studien an bisher unbehandelten Patienten

2NN-Studie

Bei der Studie mit zwei Nicht-Nukleosiden (2NN) handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, prospektive Studie zum Vergleich der NNRTI Nevirapin und Efavirenz sowie der Kombination beider Präparate.

1.216 bisher nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelte Patienten mit einer HIV-1-RNA Plasmakonzentration mit mehr als 5.000 Kopien/ml zu Studienbeginn, wurden Nevirapin 400 mg einmal täglich, Nevirapin 200 mg zweimal täglich, Efavirenz 600 mg einmal täglich oder Nevirapin (400 mg) und Efavirenz (800 mg) einmal täglich plus Stavudin und Lamivudin zugeordnet und über 48 Wochen behandelt.

Der primäre Endpunkt (Therapieversagen) wurde definiert als ein Rückgang der HIV-1-RNA Plasmakonzentration von weniger als 1 log₁₀ während der ersten 12 Wochen oder zwei aufeinanderfolgender Messungen von mehr als 50 Kopien/ml ab Woche 24 oder eine Progression der Erkrankung (ein neues Ereignis Grad C gemäß dem US-amerikanischen Center for Disease Control and Prevention oder der Tod) bzw. ein Wechsel der zugeordneten Behandlung.

Das mediane Alter betrug 34 Jahre und ungefähr 64 % der Studienteilnehmer waren männliche Patienten. Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 170 und 190 Zellen pro.mm³ bei der mit Nevirapin zweimal täglich bzw. der mit Efavirenz behandelten Gruppe. Zwischen den Behandlungsgruppen traten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der demografischen Eigenschaften bzw. der Eigenschaften zu Studienbeginn auf.

Der vorher festgelegte Vergleich zur primären Wirksamkeit wurde zwischen Nevirapin zweimal täglich und der mit Efavirenz behandelten Therapiegruppe durchgeführt. Einzelheiten zum Vergleich der primären Wirksamkeit werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Anzahl der Patienten mit Therapieversagen, Bestandteilen eines Therapieversagens sowie die Anzahl der Patienten mit einer HIV-RNA Plasmakonzentration mit mehr als 50 Kopien/ml in Woche 48 (Intention-To-Treat (ITT)-Analyse).

	Nevirapin 200 mg 2 x täglich (n = 387)	Efavirenz 600 mg 1 x täglich (n = 400)
Therapieversagen in oder vor Woche 48, in % (95 %-Konfidenzintervall)	43,7 % (38,7-48,8)	37,8 % (33,0-42,7)
Bestandteile eines Therapieversagens (in %)		
virologisch bedingt	18,9 %	15,3 %
Progression	2,8 %	2,5 %
Wechsel der Behandlung	22,0 %	20,0 %
dauerhafter Wechsel des NNRTI (n)	61	51
vorübergehendes Absetzen des NNRTI (n)	13	8
zusätzliche antiretrovirale Präparate (n)	1	1
unzulässiger Wechsel des NNRTI (n)	1	1
ART* nie begonnen (n)	9	19
HIV-1-RNA Plasmakonzentration < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen, in % (95 %-Konfidenzintervall)	65,4 % (60,4-70,1)	70,0 % (65,2-74,5)

* ART = antiretrovirale Therapie

Auch wenn insgesamt in der Efavirenz-Gruppe zahlenmäßig ein geringeres Therapieversagen auftrat, als in den nur mit Nevirapin behandelten Gruppen, erbringen die Ergebnisse dieser Studie keinen Nachweis dafür, dass eine Behandlung mit Efavirenz hinsichtlich des Therapieversagens einer Behandlung mit Nevirapin zweimal täglich überlegen ist. Es zeigte sich jedoch keine Gleichwertigkeit innerhalb der 10 %-Grenzen dieser Behandlungsgruppen. obwohl die Studie für solch eine Analyse über eine angemessene Trennschärfe verfügte. Die Behandlung mit Nevirapin zweimal täglich und Efavirenz zeigte keine signifikanten Unterschiede (p = 0,091) im Hinblick auf das durch die Auftretenshäufigkeit gemessene Therapieversagen. Auch bezüglich anderer Bestandteile eines

Therapieversagens einschließlich eines virologischen Therapieversagens bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Nevirapin zweimal täglich und Efavirenz.

Die gleichzeitige Einnahme von Nevirapin (400 mg) und Efavirenz (800 mg) ging mit der höchsten Frequenz klinisch unerwünschter Ereignisse und der höchsten Rate an Therapieversagen (53,1 %) einher. Da die Therapie mit der Kombination aus Nevirapin plus Efavirenz keine zusätzliche Wirksamkeit zeigte und mehr unerwünschte Ereignisse verursachte, als die separate Anwendung mit jedem Präparat, wird diese Therapie nicht empfohlen.

Bei 20 % der Patienten, denen Nevirapin zweimal täglich zugeordnet war, sowie 18 % der Patienten denen Efavirenz zugeordnet war, trat mindestens ein klinisch unerwünschtes Ereignis Grad 3 oder 4 auf. Bei 10 (2,6 %) bzw. 2 (0,5 %) der Patienten der mit Nevirapin zweimal täglich behandelten Gruppe bzw. der Efavirenz-Gruppe wurde eine klinische Hepatitis als klinisch unerwünschtes Ereignis berichtet. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer leberassoziierten Laborwerterhöhung Grad 3 oder 4 lag bei Nevirapin zweimal täglich bei 8,3 % und bei Efavirenz bei 4,5 %. Bei Patienten mit einer leberassoziierten Laborwerterhöhung Grad 3 oder 4 lag der Anteil der zusätzlich mit dem Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus infizierten Personen bei 6,7 % und 20,0 % in der mit Nevirapin zweimal täglich behandelten Gruppe sowie bei 5,6 % und 11,1 % in der Efavirenz-Gruppe.

2NN-Nachbeobachtungsstudie über 3 Jahre

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie zum Vergleich der 3-jährigen antiviralen Wirksamkeit von Nevirapin und Efavirenz in Kombination mit Stavudin und Lamivudin bei Patienten der 2NN-Studie ab der Woche 49 bis Woche 144. Zu Studienende nach Woche 48 noch immer aktiv nachbeobachtete und im Prüfzentrum behandelte Teilnehmer der 2NN-Studie wurden gebeten, an dieser Studie mitzuwirken. Die primären Endpunkte der Studie (Prozentsatz der Patienten mit Therapieversagen) und die sekundären Endpunkte der Studie, sowie die antiretrovirale Begleitbehandlung ähnelten der ursprünglichen 2NN-Studie. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammengefasst.

Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit Therapieversagen, Bestandteile eines Therapieversagens sowie die Anzahl der Patienten mit einer HIV-RNA-Plasmakonzentration mit mehr als 400 Kopien/ml zwischen Woche 49 und Woche 144 (ITT-Analyse).

	Nevirapin 200 mg 2 x täglich (n = 224)	Efavirenz 600 mg 1 x täglich (n = 223)
Therapieversagen (%)	35,7	35,0
virologisches Therapieversagen (> 400 Kopien/ml) (%)	5,8	4,9
pVL < 400 Kopien /ml in Woche 144 (%)	87,2	87,4
Anstieg der CD4-Zellzahl (Zellen/ mm ³)	+ 135	+ 130
Progression der Erkrankung / Tod (%)	5,8	6,3

In dieser Studie wurde ein dauerhaftes Therapieansprechen auf Nevirapin über mindestens drei Jahre nachgewiesen. Die Gleichwertigkeit hinsichtlich eines Therapieversagens in einem Bereich von 10 % wurde für Nevirapin 200 mg zweimal täglich und Efavirenz belegt. Sowohl die primären ($p = 0,92$) als auch die sekundären Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efavirenz und Nevirapin 200 mg zweimal täglich.

Studien an bereits vorbehandelten Patienten

NEFA-Studie

Die NEFA-Studie ist eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Studie zur Beurteilung von Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit nicht feststellbarer Viruslast, die von einer auf einem

Proteasehemmer beruhenden Therapie auf entweder Nevirapin, Efavirenz oder Abacavir umgestellt wurden.

In dieser Studie wurden 460 Erwachsene, die momentan zwei nucleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie mindestens einen Proteasehemmer einnahmen und deren HIV-1-RNA-Plasmaspiegel über wenigstens die vorangegangenen sechs Monate bei weniger als 200 Kopien/ml lag, randomisiert auf eine Umstellung von Proteasehemmern auf Nevirapin (155 Patienten), Efavirenz (156 Patienten) oder Abacavir (149 Patienten) verteilt.

Der primäre Studienendpunkt war der Tod, die Progression zu AIDS oder ein Anstieg der HIV-1-RNA-Spiegel auf 200 Kopien oder mehr pro Milliliter. Die wichtigsten Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Behandlungserfolg 12 Monate nach Umstellung von der Proteasehemmer-basierten Therapie

	Nevirapin (n = 155)	Efavirenz (n = 156)	Abacavir (n = 149)
	Anzahl der Patienten		
Tod	1	2	1
Progression zu AIDS	0	0	2
virologisches Therapieversagen	14	7	16
unter Einnahme des Prüfpräparats	8	5	16
nach Umstellung des Prüfpräparats	6	2	0
Nachbeobachtung nicht möglich	3	6	8
Umstellung des Prüfpräparats ohne virologisches Therapieversagen	20	29	9
Therapieansprechen; Fortführung der Einnahme des Prüfpräparates nach 12 Monaten	117	112	113

Nach 12 Monaten betrug die Kaplan-Meier-Schätzungen zur Wahrscheinlichkeit, mit der der Endpunkt erreicht wurde, bei der Nevirapin-Gruppe 10 %, der Efavirenz-Gruppe 6 % und bei der Abacavir-Gruppe 13 % (p = 0,10 entsprechend einer ITT-Analyse).

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse lag in der Abacavir-Gruppe signifikant niedriger (61 Patienten oder 41 %) als in der Nevirapin-Gruppe (83 Patienten oder 54 %) oder der Efavirenz-Gruppe (89 Patienten oder 57 %). Signifikant weniger Patienten setzten das Prüfpräparat in der Abacavir-Gruppe (9 Patienten oder 6 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse ab als in der Nevirapin-Gruppe (26 Patienten oder 17 %) oder in der Efavirenz-Gruppe (27 Patienten oder 17 %) (siehe nachstehende Tabelle).

Anzahl der Patienten, die ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse aufwiesen*									
Unerwünschtes Ereignis (UE)	Nevirapin (n = 155)			Efavirenz (n = 156)			Abacavir (n = 149)		
	UE insgesamt	UE Grad 3 oder 4	UE mit der Folge eines Therapieabbruchs	UE insgesamt	UE Grad 3 oder 4	UE mit der Folge eines Therapieabbruchs	UE insgesamt	UE Grad 3 oder 4	UE mit der Folge eines Therapieabbruchs
	Anzahl der Patienten (%)								
Klinisch									
- neuropsychiatrisch	11	6	6	48	22	19	14	1	0
- kutan	20	13	12	11	3	3	7	0	0
- gastrointestinal	6	2	0	8	4	4	12	2	1
- systemisch**	7	1	1	5	2	0	10	8	8
- andere	25	8	1	11	5	1	12	3	0
Labor									
- Erhöhte Amino-									

transferase-Spiegel	12	6	4	4	1	0	5	1	0
- Hyperglykämie	2	2	2	2	2	0	1	1	0
Gesamt	83 (54)***	38	26 (17)****	89 (57)***	39	27 (17)****	61 (41)***	16	9 (6)****

* Ein Ereignis Grad 3 wurde als schwerwiegend und ein Ereignis Grad 4 als lebensbedrohlich definiert

** Zu den systemischen unerwünschten Ereignissen gehörten auch Überempfindlichkeitsreaktionen

*** P = 0,02 im Chi-Quadrat-Test

**** P = 0,01 im Chi-Quadrat-Test

Perinatale Übertragung

Die in Kampala (Uganda) durchgeführte HIVNET 012-Studie beurteilte die Wirksamkeit von Nevirapin zur Verhinderung der vertikalen Übertragung der HIV-1-Infektion. Während dieser klinischen Studie erhielten die Mütter nur das antiretrovirale Prüfpräparat. Mutter-Kind-Paare erhielten randomisiert Nevirapin oral (Mutter: 200 mg bei Einsetzen der Wehen; Kind: 2 mg/kg innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt) oder eine ultrakurze orale Zidovudin-Behandlung (Mutter: 600 mg bei Einsetzen der Wehen und 300 mg alle drei Stunden bis zur Geburt; Kind: 4 mg/kg zweimal täglich für sieben Tage). Die kumulative HIV-1-Infektionsrate der Neugeborenen nach 14 bis 16 Wochen betrug 13,1 % in der Nevirapin-Gruppe (n = 310) gegenüber 25,1 % in der Zidovudin-Gruppe (n = 308) (p = 0,00063).

In einer Studie, in der Kinder von HIV-infizierten Müttern entweder Plazebo oder eine einzelne Dosis Nevirapin erhielten, wurden 30 HIV-infizierte Kinder (15 der Plazebo-Gruppe und 15 der Nevirapin-Gruppe) im Anschluss mit Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Präparaten behandelt. Ein virologisches Therapieversagen nach 6 Behandlungsmonaten mit Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Präparaten trat bei signifikant mehr Kindern auf, die zuvor eine Einzeldosis Nevirapin (10 von 15) erhalten hatten, als bei zuvor mit Plazebo behandelten Kindern (1 von 15). Dies weist daraufhin, dass bei zuvor zur Prävention einer HIV-1-Übertragung von Mutter auf Kind nur mit einer Einzeldosis Nevirapin behandelten Kindern, die Wirksamkeit von Nevirapin als Teil einer Kombinationstherapie zu ihrer eigenen Behandlung eingeschränkt sein kann.

In einer Studie, in der zuvor mit einer Einzeldosis Nevirapin zur Prävention einer Übertragung von Mutter auf Kind behandelte Frauen Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zu ihrer eigenen Behandlung erhielten, trat bei insgesamt 29 von 123 Frauen (24 %) und bei 5 (38 %) von 13 Frauen mit zu Studienbeginn festgestellter HIV-1-Resistenz gegen Nevirapin ein virologisches Therapieversagen auf. Dies weist daraufhin, dass bei zuvor mit einer Einzeldosis Nevirapin zur Prävention einer HIV-1-Übertragung von Mutter auf Kind behandelten Frauen, die Wirksamkeit von Nevirapin als Teil einer Kombinationstherapie zu ihrer eigenen Behandlung eingeschränkt sein kann.

Eine verblindete randomisierte Studie mit Frauen, die schon während der Schwangerschaft eine antiretrovirale Therapie erhielten (PACTG 316) zeigte keinen weiteren Rückgang der vertikalen HIV-1-Übertragung, wenn Mutter und Kind eine einmalige Dosis Nevirapin während der Entbindung beziehungsweise nach der Geburt erhielten. Die HIV-1-Übertragungsraten waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich niedrig (1,3 % in der Nevirapin-Gruppe, 1,4 % in der Plazebo-Gruppe). Die vertikale Übertragung verringerte sich nicht, unabhängig davon, ob die Frauen vor der Geburt eine HIV-1-RNA-Viruslast unter oder über der Nachweisgrenze aufwiesen. Von den 95 Frauen, die Nevirapin während der Geburt erhielten, entwickelten 15 % 6 Wochen nach der Geburt Nevirapin-resistente Mutationen.

Die klinische Relevanz dieser Daten bei europäischen Populationen ist nicht bekannt. Außerdem kann das Risiko einer Lebertoxizität bei Mutter und Kind im Falle einer Behandlung mit einer Einzeldosis Nevirapin zur Verhinderung der vertikalen Übertragung der HIV-1-Infektion nicht ausgeschlossen werden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nevirapin wird nach oraler Anwendung bei gesunden Probanden und HIV-1-infizierten Erwachsenen gut resorbiert ($> 90\%$). Die absolute Bioverfügbarkeit betrug bei 12 gesunden Erwachsenen nach einmaliger Anwendung einer 50-mg-Tablette $93 \pm 9\%$ (Mittelwert \pm SD) und nach einmaliger Anwendung einer oralen Lösung $91 \pm 8\%$. Die maximalen Nevirapin-Konzentrationen im Plasma ($2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$; $7,5 \mu\text{M}$) wurden innerhalb von vier Stunden nach einmaliger Anwendung einer 200 mg-Dosis erreicht. Nach mehreren Dosen scheinen die maximalen Nevirapin-Konzentrationen in einem Dosisbereich zwischen 200 und 400 mg/Tag linear anzusteigen. Literaturdaten von 20 HIV-infizierten Patienten lassen auf ein Steady-state- C_{max} von $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00\text{-}7,44$) und - C_{min} , von $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20\text{-}5,08$) mit einer AUC von $109,0 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$ ($96,0\text{-}143,5$) schließen, wenn die Patienten zweimal täglich 200 mg Nevirapin eingenommen hatten. Andere publizierte Daten unterstützen diese Schlussfolgerung. Eine langfristige Wirksamkeit scheint bei den Patienten am wahrscheinlichsten zu sein, deren minimale Nevirapin-Plasmaspiegel $3,5 \mu\text{g/ml}$ übersteigen.

Verteilung: Nevirapin ist lipophil und liegt bei physiologischem pH im Wesentlichen in nichtionisierter Form vor. Nach der intravenösen Applikation an gesunden Erwachsenen betrug das Verteilungsvolumen (V_{dss}) von Nevirapin $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$. Dies zeigt an, dass Nevirapin beim Menschen ein großes Verteilungsvolumen aufweist. Nevirapin passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über. Es wird in einem Konzentrationsbereich von 1 bis $10 \mu\text{g/ml}$ zu 60% an Plasmaproteine gebunden. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis ($11 = 6$) betrug 45% ($\pm 5\%$) der Plasmakonzentration. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Metabolismus und Ausscheidung: *In-vivo*-Studien bei Menschen und *In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Nevirapin vorwiegend über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird (oxidative Metabolisierung). Dabei entstehen mehrere hydroxylierte Metaboliten. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen sprechen dafür, dass die oxidative Verstoffwechslung von Nevirapin vorwiegend durch die Cytochrom P450-Isoenzyme der CYP3A-Familie erfolgt, obwohl andere Isoenzyme ebenfalls eine Rolle spielen können. In einer Massenbilanz-/Ausscheidungsstudie wurden bei acht gesunden männlichen Probanden, bei denen mit 200 mg Nevirapin zweimal täglich Steady-state-Bedingungen hergestellt worden waren, nach einmaliger Anwendung von 50 mg ^3H -Nevirapin ungefähr $91,4 \pm 10,5\%$ der radioaktiv markierten Dosis wiedergefunden. Die Ausscheidung erfolgte vorwiegend renal (Wiederfindungsrate im Urin $81,3 \pm 11,1\%$, in den Faeces $10,1 \pm 1,5\%$). Mehr als 80% der im Urin vorhandenen Radioaktivität stammte von Glukuronidkonjugaten hydroxylierter Metaboliten. Somit stellen der Cytochrom-P450-Stoffwechsel, die Glukuronidkonjugation und die renale Ausscheidung der glukuronidierten Metaboliten den Hauptstoffwechsel- und Ausscheidungsweg für Nevirapin beim Menschen dar. Nur ein kleiner Teil ($< 5\%$) der im Urin vorhandenen Radioaktivität ($< 3\%$ der Gesamtdosis) war auf die Muttersubstanz zurückzuführen. Daher spielt die renale Ausscheidung bei der Elimination der Muttersubstanz nur eine untergeordnete Rolle.

Es konnte gezeigt werden, dass Nevirapin ein Induktor der Enzyme des hepatischen Cytochrom-P450-Systems ist. Die Pharmakokinetik der Autoinduktion ist durch eine 1,5- bis 2fache Zunahme der scheinbaren Nevirapin-Clearance nach oraler Anwendung gekennzeichnet, wenn nach einer einmaligen Gabe die Behandlung mit 200 bis 400 mg täglich über zwei bis vier Wochen fortgesetzt wird. Die Autoinduktion führt auch zu einer entsprechenden Abnahme der terminalen Halbwertszeit von Nevirapin im Plasma von ungefähr 45 Stunden (einmalige Gabe) auf ungefähr 25 bis 30 Stunden nach mehreren Dosen (200 bis 400 mg/Tag).

Besondere Bevölkerungsgruppen:

Nierenfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik der Nevirapin-Einzeldosis wurde bei 23 Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance zwischen 80 ml/min und 50 ml/min), mittlerer (Kreatinin-Clearance zwischen 50 ml/min und 30 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), Nierenfunktionsschwächen und dialysepflichtigem Nierenleiden im Endstadium (ESRD) sowie bei 8 Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance mindestens 80 ml/min) vergleichend untersucht. Nierenfunktionsstörungen (leicht, mittel und schwer) führten zu keiner signifikanten Veränderung der Pharmakokinetik von Nevirapin. Bei den Probanden mit dialysepflichtigem ESRD ergab sich hingegen eine 43,5 %ige Verringerung der Nevirapin-AUC im Verlauf einer einwöchigen Exposition. Außerdem erfolgte eine Anreicherung von Hydroxy-Metaboliten des Nevirapins im Plasma. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine über die Nevirapin-Therapie hinausgehende weitere Gabe von 200 mg Nevirapin nach jeder Dialyse helfen würde, die Auswirkungen der Dialyse auf die Nevirapin-Clearance auszugleichen. Ansonsten sind für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 20 ml/min keine Nevirapin-Dosisanpassungen erforderlich.

Leberfunktionsstörungen: Eine Studie im Steady state wurde an 46 Patienten mit leichter (n = 7; Ishak Score 1-2), mäßiger (n = 20; Ishak Score 3-4) oder schwerer (n = 9; Ishak Score 5-6, 8 Patienten mit Child-Pugh A bzw. 1 Patient ohne verfügbaren Child-Pugh-Score) Leberfibrose als Maß der Leberfunktionsstörung vergleichend durchgeführt.

Die untersuchten Patienten erhielten eine antiretrovirale Therapie einschließlich 200 mg Nevirapin zweimal täglich für mindestens 6 Wochen vor der Probenentnahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 3,4 Jahre. In dieser Studie war die pharmakokinetische Disposition bei Mehrfachgabe weder für Nevirapin noch für die fünf oxidativen Metaboliten verändert.

Trotzdem hatten ungefähr 15 % dieser Patienten mit Leberfibrose eine Nevirapin Tal-Konzentration über 9.000 ng/ml (2-faches des üblichen mittleren Tal-Wertes). Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig hinsichtlich Anzeichen einer Arzneimittel-induzierten Toxizität untersucht werden.

In einer pharmakokinetischen Studie an HIV-negativen Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4) in der 200 mg Nevirapin als Einzeldosis angewendet wurde, wurde bei einem Child-Pugh B Patienten mit Ascites ein signifikanter Anstieg der AUC von Nevirapin beobachtet. Dies weist daraufhin, dass bei Patienten mit einer Verschlechterung der Leberfunktion und Ascites ein Risiko einer Nevirapin-Akkumulation im systemischen Kreislauf vorliegt. Da eine Mehrfachgabe von Nevirapin den substanzeigenen Metabolismus induziert, wird durch die Einzeldosis-Studie der Einfluss der Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik bei Mehrfachgabe nicht widerspiegelt (siehe Abschnitt 4.4).

In der multinationalen 2NN Studie, wurde eine Substudie zur Pharmakokinetik an 1.077 Patienten (davon 391 Frauen) durchgeführt. Weibliche Patienten zeigen eine um 13,8 % geringere Nevirapin-Clearance als männliche Patienten. Dieser Unterschied wird als klinisch nicht relevant angesehen. Da weder das Körpergewicht noch der Body Mass Index (BMI) einen Einfluss auf die Nevirapin-Clearance zeigten, lässt sich der geschlechtsspezifische Effekt nicht durch die Körpergröße erklären. Die Pharmakokinetik von Nevirapin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen erscheint weder vom Alter (in einem Bereich von 19-68 Jahren) noch von der Rasse (kaukasisch, negroid oder hispano-amerikanisch) abhängig.

Kinder: Die Daten zur Pharmakokinetik von Nevirapin stammen aus zwei größeren Quellen: einer in Südafrika durchgeführte Studie über 48 Wochen (BI 1100.1368) an insgesamt 123 HIV-positiven, antiretroviral unbehandelten Kindern im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren; und einer konsolidierten Analyse von fünf Studien der Paediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG), in die 495 Patienten im Alter von 14 Tagen bis 19 Jahren eingeschlossen wurden.

Die Ergebnisse der in Südafrika durchgeführten Studie über 48 Wochen (BI 1100.1368) bestätigten für die Nevirapin-Dosierungen von 4 bzw. 7 mg/kg oder 150 mg/m² eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei der Behandlung antiretroviral unbehandelter Kinder. Bei beiden Dosis-Regimen wurde während der 48 Wochen eine deutliche Verbesserung des Anteils der CD4+-Zellen beobachtet. Ebenso erwiesen sich beide Dosis-Regime als wirksam in der Verringerung der Viruslast. In dieser Studie über 48 Wochen traten bei keinem der verwendeten Dosis-Regime unerwartete Nebenwirkungen auf.

Die pharmakokinetischen Daten von 33 Patienten (im Alter von 0,77 - 13,7 Jahren) aus der Gruppe mit engmaschiger Probennahme zeigten mit Zunahme des Alters - entsprechend der Zunahme der Körperoberfläche - eine Erhöhung der Nevirapin-Clearance. Bei einer Nevirapin-Dosierung von 2 x täglich 150 mg/m² (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m²) kommt es zu geometrisch mittleren oder mittleren Nevirapin-Talkonzentrationen zwischen 4-6 µg/ml (wie auf Grundlage der bei Erwachsenen beobachteten Daten angestrebt). Weiterhin waren die beobachteten Nevirapin-Talkonzentrationen bei beiden Dosierungs-Methoden vergleichbar.

Die konsolidierte Analyse der Protokolle 245, 356, 366, 377 und 403 der Paediatric AIDS Clinical Trial Group erlaubt die Evaluierung der in diesen PACTG-Studien eingeschlossenen Kinder unter 3 Monaten (n = 17). Die beobachteten Plasmakonzentrationen von Nevirapin lagen innerhalb des bei erwachsenen Patienten und der übrigen pädiatrischen Population beobachteten Bereichs, zeigten jedoch - insbesondere im zweiten Lebensmonat - eine größere interindividuelle Variabilität,

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten ergaben aufgrund konventioneller Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxikologie nach wiederholter Gabe und Genotoxizität keine speziellen Risiken für die Anwendung am Menschen über die in klinischen Prüfungen beobachteten Risiken hinaus. In Studien zur Reproduktionstoxizität, wurde bei Ratten eine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen. In Karzinogenitätsstudien induziert Nevirapin Lebertumoren bei Ratten und Mäusen. Diese Befunde sind höchstwahrscheinlich auf die starke Leberenzym-Induktion von Nevirapin und nicht auf einen genotoxischen Wirkmechanismus zurückzuführen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Povidon K25
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, undurchsichtiger PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blister oder OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blister. Umkarton mit 60 oder 120 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály út 82
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

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

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier, 89107,
Sens,
Frankreich

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift der Hersteller, die für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich sind, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass ein Pharmakovigilanzsystem wie in der Version 6 von November 2008, das im Modul 1.8.1. des Zulassungsantrags vorgelegt wurde, beschrieben, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und solange das Arzneimittel im Verkehr ist.

PSURs

Das PSUR Einreichungsschema für Nevirapin Teva Tabletten sollte dem PSUR Einreichungsschema des Referenz-Arzneimittels folgen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten
Nevirapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Nevirapin (als Anhydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose (siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten
120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Nevirapin Teva 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blister

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten
Nevirapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten Nevirapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Nevirapin Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Nevirapin Teva beachten?
3. Wie ist Nevirapin Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nevirapin Teva aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST NEVIRAPIN TEVA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Nevirapin Teva gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antiretrovirale Substanzen bezeichnet werden. Es wird zur Behandlung der Infektion durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV-1) angewendet. HIV wird durch Kontakt mit infiziertem Blut oder Sexualkontakte mit infizierten Personen übertragen.

Nevirapin gehört zur Klasse der nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI). Nevirapin Teva bekämpft die HIV-1-Infektion, indem es die Virenmenge im Blut verringert.

Nevirapin Teva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV verschrieben. Ihr Arzt wird Ihnen die Arzneimittel empfehlen, die für Sie am besten geeignet sind.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON NEVIRAPIN TEVA BEACHTEN?

Nevirapin Teva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nevirapin oder einen der sonstigen Bestandteile von Nevirapin Teva sind.
- wenn Sie bei einer früheren Einnahme von Nevirapin Teva an Leberentzündung (Hepatitis), starkem Hautausschlag oder Leberschädigung litten.
- wenn Sie eine andauernde Lebererkrankung haben oder Veränderungen in Ihrer Leberfunktion auftreten
- wenn Sie ein Medikament, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält, einnehmen. Diese pflanzliche Substanz kann verhindern, dass Nevirapin Teva wie vorgesehen wirkt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Nevirapin Teva ist erforderlich

Während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Nevirapin Teva ist es sehr wichtig, dass Sie und Ihr Arzt auf Anzeichen einer Leber- oder Hautreaktion achten. Diese können schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich verlaufen.

Wenn Sie schwerwiegenden Hautausschlag oder Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen, die möglicherweise mit Hautausschlag verbunden sein können) erleiden in Verbindung mit anderen Nebenwirkungen wie

- Fieber,
- Bläschenbildung,
- Geschwüre im Mund,
- Augenentzündung,
- Schwellungen im Gesicht,
- Schwellungen am gesamten Körper,
- Atemnot,
- Muskel- oder Gelenkschmerzen,
- allgemeines Krankheitsgefühl,
- oder Bauchschmerzen

MÜSSEN SIE DIE EINNAHME VON NEVIRAPIN TEVA BEENDEN UND UNVERZÜGLICH mit Ihrem Arzt IN KONTAKT treten, weil solche Reaktionen lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen können. Wenn Sie jemals nur leichten Hautausschlag ohne irgendwelche anderen Reaktionen entwickelt haben, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Er wird Ihnen mitteilen, ob Sie die Einnahme von Nevirapin Teva beenden müssen.

Wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine Schädigung der Leber hinweisen, wie

- Appetitlosigkeit,
- Krankheitsgefühl (Übelkeit),
- Erbrechen,
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht),
- Bauchschmerzen

müssen Sie die Einnahme von Nevirapin Teva beenden und unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt aufnehmen.. Wenn Sie schwere Leber-, Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen während der Einnahme von Nevirapin Teva entwickeln, dürfen Sie NIEMALS MEHR Nevirapin Teva EINNEHMEN, ohne Ihren Arzt zu befragen. Sie müssen Nevirapin Teva in der von Ihrem Arzt verordneten Dosierung einnehmen. Das ist insbesondere innerhalb der ersten 14 Tage der Behandlung wichtig (siehe weitere Hinweise im Abschnitt „Wie ist Nevirapin Teva einzunehmen“).

Die folgenden Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko Leberprobleme zu entwickeln:

- Frauen
- Hepatitis B oder C Infizierte
- Patienten, die im Test von der Norm abweichende Leberfunktionswerte haben
- Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin Teva Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm³, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm³)

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen (AIDS definierende Erkrankungen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome bereits vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Veränderungen des Körperfetts können bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie vorkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen bezüglich Ihres Körperfetts bemerken.

Probleme mit den Knochen: Einige Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, können eine Knochenerkrankung entwickeln, die Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) genannt wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Schwäche des Immunsystems und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Nevirapin Teva kann eine HIV-Infektion nicht heilen. Daher können Sie weiterhin Infektionen und andere mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehende Erkrankungen entwickeln. Sie sollten deshalb in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt verbleiben.

Darüber hinaus verhindert Nevirapin Teva nicht das Risiko, HIV durch Blut oder sexuelle Kontakte auf andere zu übertragen.

Anwendung bei Kindern

Nevirapin Teva Tabletten können eingenommen werden von:

- Kindern, die 16 Jahre oder älter sind,
- Kindern unter 16 Jahren,
 - mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr
 - oder einer Körperfläche über 1,25 m².

Bei Einnahme von Nevirapin Teva mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Nevirapin Teva beginnen. Ihr Arzt muss möglicherweise überprüfen, ob Ihre anderen Arzneimittel weiterhin wirken und die Dosierung anpassen. Lesen Sie sorgfältig die Packungsbeilage aller anderer Arzneimittel gegen HIV, die Sie in Kombination mit Nevirapin Teva einnehmen.

Es ist insbesondere wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, ob Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben:

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, Arzneimittel zur Behandlung von Depression)
- Rifampicin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Rifabutin (Arzneimittel zur Tuberkulose-Behandlung)
- Makrolide z.B. Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Fluconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Ketaconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Methadon (Arzneimittel zur Behandlung von Opiat-Abhängigen)
- Warfarin (Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung)
- hormonelle Kontrazeptiva, z.B. die „Pille“
- Atazanavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Lopinavir/Ritonavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

- Fosamprenavir (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Efavirenz (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

Ihr Arzt wird sorgfältig die Wirkung von Nevirapin Teva und jedem dieser Arzneimittel überprüfen, wenn Sie sie zusammen einnehmen.

Wenn Sie eine Nierendialyse benötigen, wird Ihr Arzt erwägen, die Dosis von Nevirapin Teva anzupassen. Der Grund dafür ist, dass Nevirapin Teva durch die Dialyse teilweise aus Ihrem Blut ausgewaschen werden kann.

Bei Einnahme von Nevirapin Teva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es gibt keine Einschränkungen für die Einnahme von Nevirapin Teva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Nevirapin Teva einnehmen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei einer HIV-Infektion nicht zu stillen, weil es möglich ist, dass Ihr Kind über die Muttermilch mit HIV infiziert wird.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keine speziellen Untersuchungen über die Fähigkeit Fahrzeuge zu führen und zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Nevirapin Teva

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Nevirapin Teva daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST NEVIRAPIN TEVA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Nevirapin Teva immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie Nevirapin Teva Tabletten nur oral ein. Zerkauen Sie die Tabletten nicht. Die Dosierung beträgt eine 200 mg-Tablette täglich während der ersten 14 Tage der Behandlung (diese ‚Einleitungsphase‘ verringert nachweislich das Risiko eines Hautausschlags), danach beträgt die übliche Dosierung eine 200 mg-Tablette zweimal täglich. Da Nevirapin Teva immer zusammen mit anderen antiviralen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden muss, sollten Sie die Anweisungen Ihrer anderen Arzneimittel sorgfältig befolgen. Diese finden Sie in der Packungsbeilage dieser Arzneimittel.

Es ist sehr wichtig, dass Sie während der ersten 14 Tage (Einleitungsphase) nur eine Nevirapin Teva Tablette einnehmen. Wenn Sie einen Hautausschlag innerhalb dieser Zeitspanne entwickeln, suchen Sie Ihren Arzt auf, bevor Sie die Dosis erhöhen.

Die Anwendungsdauer von Nevirapin Teva wird von Ihrem Arzt bestimmt.

Wie weiter oben unter ‚*Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Nevirapin Teva ist erforderlich*‘ bereits erläutert wurde, wird Ihr Arzt die Leberfunktion anhand von Blutuntersuchungen überwachen und auf mögliche Nebenwirkungen wie Hautausschläge achten. Je nach Behandlungsverlauf

entscheidet Ihr Arzt sich möglicherweise für eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Nevirapin Teva. Eventuell kann die Behandlung mit einer geringeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Nevirapin Teva eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Nevirapin Teva als von Ihrem Arzt verordnet und in dieser Packungsbeilage angegeben wird. Derzeit gibt es wenige Erkenntnisse zu den Wirkungen von Überdosierungen mit Nevirapin Teva. Fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, wenn Sie mehr Nevirapin Teva eingenommen haben als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Nevirapin Teva vergessen haben

Lassen Sie möglichst keine Dosis aus. Wenn Sie innerhalb von 8 Stunden bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich. Wenn Sie es später bemerken, nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit.

Wenn Sie die Einnahme mit Nevirapin Teva abbrechen

Die Einnahme aller Dosen zu den richtigen Zeitpunkten verbessert die Wirksamkeit der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erheblich und verringert das Risiko, dass das HI-Virus gegen das antiretrovirale Arzneimittel resistent wird.

Es ist daher wichtig, dass Sie Nevirapin Teva weiterhin vorschriftsmäßig, wie oben beschrieben, einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, die Behandlung abzubrechen.

Wenn Sie Nevirapin Teva länger als 7 Tage nicht einnehmen, wird Sie Ihr Arzt anweisen, erneut mit der (oben beschriebenen) 14-tägigen Einleitungsphase zu beginnen, bevor Sie wieder zweimal täglich eine Dosis einnehmen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Nevirapin Teva Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bereits oben unter *„Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Nevirapin Teva ist erforderlich“* erwähnt wurde, sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Nevirapin Teva starke, lebensgefährliche Hautausschläge und schwerwiegende Leberschädigungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem während der ersten 18 Wochen der Behandlung mit Nevirapin Teva auf. Daher ist dieses ein wichtiger Zeitraum, während dessen eine engmaschige Überwachung durch Ihren Arzt erforderlich ist.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zeigen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Normalerweise ist der Hautausschlag nur von leichter oder mäßiger Intensität. Bei einigen Patienten kann ein Hautausschlag, der als eine blasenbildende Hautreaktion erscheint, jedoch schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), und es sind Todesfälle bekannt geworden. In den meisten Fällen tritt sowohl ein schwerer Hautausschlag als auch leichter bis mäßig ausgeprägter Hautausschlag in den ersten sechs Behandlungswochen auf.

Sollten sich bei Ihnen Hautsymptome zusammen mit dem Gefühl krank zu sein zeigen, müssen Sie die Behandlung beenden und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen.

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) auftreten. Diese Reaktionen können sich als Anaphylaxie mit den folgenden Symptomen äußern: Hautausschläge, Schwellungen im Gesicht, Krampfzustand der Bronchialmuskulatur oder anaphylaktischer Schock.

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch als Hautausschläge auftreten, begleitet von anderen Nebenwirkungen wie: Fieber, Blasenbildung der Haut, Entzündungen der Mundschleimhaut, Augenentzündung, Schwellungen im Gesicht, Schwellungen am ganzen Körper, Atemnot, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Granulozytopenie), allgemeines Krankheitsgefühl oder erhebliche Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Hautausschlag und irgendeine der Nebenwirkungen einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) auftreten. Solche Erscheinungen können lebensbedrohlich sein.

Während der Behandlung mit Nevirapin Teva wurden von der Norm abweichende Leberfunktionen beobachtet. Dazu zählten auch einige Fälle von Leberentzündung (Hepatitis), die plötzlich und heftig sein kann (fulminante Hepatitis) und Leberversagen, beides mit möglicherweise tödlichem Ausgang.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie irgendeines der folgenden Symptome einer Leberschädigung bemerken, wie etwa Appetitlosigkeit, Krankheitsgefühl (Übelkeit), Erbrechen, Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht), Bauchschmerzen.

Die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen entwickelten Patienten, die Nevirapin erhielten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

sehr selten (weniger als 1 Behandler von 10.000)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr häufig

- Hautausschlag

Häufig

- Verringerung der Anzahl der weißen Blutzellen (Granulozytopenie)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Kopfschmerzen
- Gefühl krank zu sein (Übelkeit)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Muskelschmerzen
- Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- von der Norm abweichender Leberfunktionstest

Gelegentlich

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Schwere und lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens Johnson Syndrom / Toxisch Epidermale Nekrolyse)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut (angioneurotisches Ödem)

- Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Selten

- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)

Nicht bekannt

- Arzneimittel-Hautausschlag mit den gesamten Organismus betreffenden Symptomen
- Allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischem Schock charakterisiert sind

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann Veränderungen der Körperform aufgrund von Veränderungen der Fettverteilung verursachen. Diese Veränderungen können einen Fettverlust an den Beinen, Armen und im Gesicht, Fettzunahmen im Bauch und an anderen inneren Organen, eine Vergrößerung der Brüste und Fettansammlungen im Nacken („Stiernacken“) umfassen. Ursache und langfristige Wirkungen dieser Veränderungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt. Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann auch erhöhte Milchsäurewerte, erhöhten Blutzucker, erhöhte Blutfette und vermindertes Ansprechen auf Insulin verursachen.

Bei Anwendung von Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln sind auch folgende Erscheinungen aufgetreten:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Verminderung oder Abnormalitäten der Wahrnehmungsfähigkeit der Haut.

Diese Erscheinungen treten gewöhnlich in Verbindung mit anderen antiretroviralen Mitteln auf, mit ihrem Auftreten ist zu rechnen, wenn Nevirapin Teva kombiniert mit anderen Arzneimitteln angewendet wird; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie auf die Behandlung mit Nevirapin Teva zurückzuführen sind.

Anwendung bei Kindern

Es kann eine Verringerung der weißen Blutzellen (Granulozyopenie) auftreten, die bei Kindern häufiger ist. Eine Verringerung der roten Blutkörperchen (Anämie), die in Zusammenhang mit der Nevirapin Behandlung stehen kann, ist ebenfalls häufiger bei Kindern beobachtet worden. Wie beim Hautausschlag, informieren Sie Ihren Arzt über jede Nebenwirkung.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST NEVIRAPIN TEVA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Blisterstreifen angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

Dieses Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Nevirapin Teva enthält

- Der Wirkstoff ist Nevirapin. Jede Tablette enthält 200 mg Nevirapin (als Nevirapin-Anhydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Povidon K25, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat.

Wie Nevirapin Teva aussieht und Inhalt der Packung

Nevirapin Teva Tabletten werden als Blister mit 60 oder 120 Tabletten pro Karton abgegeben. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Niederlande

Hersteller

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő
Táncsics Mihály út 82
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

България

Teva Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Genéricos Española, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Ελλάς Α.Ε.
Tel: +30 210 72 79 099

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt in {MM/YYYY}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.