

## **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).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 168 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß, 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 4.2).

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.

Dosierung

*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.

Für Patienten, die keine Tabletten einnehmen können oder unter 50 kg wiegen bzw. deren Körperoberfläche nach der Mosteller-Formel unter  $1,25 \text{ m}^2$  liegt, stehen andere Nevirapin enthaltende Formulierungen zum Einnehmen zur Verfügung, die gegebenenfalls verwendet werden sollten.

Wird innerhalb von 8 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt, dass eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient die vergessene Dosis so bald wie möglich einnehmen. Wenn eine Dosis

vergessen wird und dies mehr als 8 Stunden später bemerkt wird, sollte der Patient die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

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

Es gibt toxische Wirkungen, die ein Absetzen von Nevirapin Teva erfordern (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Nevirapin wurde an Patienten über 65 Jahre nicht speziell untersucht.

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

##### *Leberfunktionsstörung*

Nevirapin 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 Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten sind gemäß dem vorstehend beschriebenen Dosierschema auch geeignet für größere Kinder und insbesondere Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m<sup>2</sup> entsprechend der Mosteller-Formel.

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut und ungeteilt mit Flüssigkeit einzunehmen. Nevirapin Teva kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wiederaufnahme der Einnahme bei Patienten, bei denen die Behandlung wegen schweren Hautausschlages, wegen Hautausschlages zusammen mit anderen körperlichen Symptomen, Überempfindlichkeitsreaktionen oder klinisch manifester Hepatitis im Zusammenhang mit Nevirapin abgebrochen wurde.

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh C) oder vorbestehenden Serumspiegeln von Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) von mehr als dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs, bis sich die Ausgangswerte von ASAT/ALAT unter dem 5fachen der Obergrenze des Normalbereichs stabilisiert haben.

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

Gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, 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)) und 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 (> 250 Zellen/mm<sup>3</sup> bei erwachsenen Frauen und > 400 Zellen/mm<sup>3</sup> bei erwachsenen Männern) zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse, wenn bei ihnen zu Behandlungsbeginn im Plasma  $\geq 50$  HIV-1-RNA Kopien/ml nachweisbar sind. Da schwerwiegende, lebensbedrohliche Leberschädigungen sowohl in kontrollierten als auch in nicht kontrollierten Studien überwiegend bei Patienten mit einer HIV-1-Viruslast im Plasma  $\geq 50$  Kopien/ml beobachtet wurden, sollte eine Behandlung mit Nevirapin bei erwachsenen Frauen mit einer CD4-Zellzahl größer als 250 Zellen/mm<sup>3</sup> oder bei erwachsenen Männern mit einer CD4-Zellzahl größer als 400 Zellen/mm<sup>3</sup> und nachweisbarer HIV-1-RNA nur dann begonnen werden; wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.**

**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 Dosis, 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 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 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 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, Gesichtsodem, 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 nicht wieder aufgenommen werden.

Falls Patienten mit einem Verdacht auf Nevirapin -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 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 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 Wirkungen 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.

Bei Frauen und bei nicht vorbehandelten Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Wirkungen. 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 bei nicht vorbehandelten Patienten mit nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma und höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung haben ein höheres Risiko für symptomatische hepatische Ereignisse bei Behandlung mit Nevirapin. In einer retrospektiven Übersicht von Patienten zumeist mit einer HIV-1-Viruslast  $\geq 50$  Kopien/ml im Plasma hatten Frauen mit CD4-Zellzahlen  $> 250$  Zellen/mm<sup>3</sup> ein 12fach höheres Risiko für symptomatische hepatische unerwünschte Wirkungen verglichen mit Frauen deren CD4-Zellzahl bei  $< 250$  Zellen/mm<sup>3</sup> lag (11 % versus 0,9 %). Ein erhöhtes Risiko wurde auch bei Männern mit nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma beobachtet, deren CD4-Zellzahl  $> 400$  Zellen/mm<sup>3</sup> betrug (6,3 % versus 1,2 % bei Männern mit CD4-Zellzahl  $< 400$  Zellen/mm<sup>3</sup>). Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-1 RNA im Plasma (d. h.  $< 50$  Kopien/ml) wurde dieses, auf CD4+-Schwellenwerten basierende, erhöhte Toxizitätsrisiko nicht festgestellt.

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-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 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 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 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 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 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 unerwünschte Wirkungen auf die 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 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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Hormonale Verhütungsmittel außer Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (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 eine postmenopausale Hormontherapie angewendet, ist deren therapeutische Wirkung zu überwachen.

**Gewicht und metabolische Parameter:**

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit der Behandlung der Erkrankung und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Lipide erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV – Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

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 ist die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse bisher jedoch noch nicht bekannt. Außerdem wurde für Nevirapin keine Beeinträchtigung der Blutglucosewerte nachgewiesen.

**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. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-



Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Aufgrund der vorhandenen pharmakokinetischen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Nevirapin nicht empfohlen. Außerdem wird die gleichzeitige Anwendung der folgenden Wirkstoffe mit Nevirapin Teva nicht empfohlen: Efavirenz, Ketoconazol, Delavirdin, Etravirin, Rilpivirin, Elvitegravir (in Kombination mit Cobicistat), Atazanavir (in Kombination mit Ritonavir), Boceprevir; Fosamprenavir (sofern nicht gleichzeitig mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet) (siehe Abschnitt 4.5).

Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.

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 angewendet werden. Daher wird die sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit von gemeinsam mit Nevirapin 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
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>NRTIs</b>		
Didanosin 100-150 mg 2 x täglich	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C <sub>min</sub> n.b. Didanosin C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Emtricitabin	Emtricitabin ist kein Inhibitor der humanen CYP-450-Enzyme.	Nevirapin Teva und Emtricitabin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Abacavir	In humanen Lebermikrosomen hemmte Abacavir Cytochrom-P450-Isoformen nicht.	Nevirapin Teva und Abacavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Lamivudin	Keine Veränderung der scheinbaren	Lamivudin und Nevirapin

150 mg 2 x täglich	Clearance oder des Verteilungsvolumens. Dies legt nahe, dass Nevirapin keinen Induktionseffekt auf die Lamivudin-Clearance hat.	Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Stavudin 30/40 mg 2 x täglich	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C <sub>min</sub> n.b. Stavudin C <sub>max</sub> ↔ 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 <sub>min</sub> n.b. Zidovudin C <sub>max</sub> ↓ 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.  Granulozytopenien sind häufig mit Zidovudin assoziiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin erhalten, besonders bei pädiatrischen Patienten, bei Patienten, die höhere Zidovudin-Dosen erhalten oder bei Patienten mit mangelnder Knochenmarkreserve, insbesondere bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Granulozytopenie. Die hämatologischen Parameter dieser Patienten sind sorgfältig zu überwachen.
<b>NNRTIs</b>		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Nevirapin Teva (siehe Abschnitt 4.4) wird wegen der additiven Toxizität und des fehlenden Nutzens hinsichtlich der Wirksamkeit beider NNRTIs

		gegenüber einem NNRTI alleine, nicht empfohlen (bezüglich der Ergebnisse der 2NN-Studie siehe Abschnitt 5.1).
Delavirdin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin Teva und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Nevirapin kann zu einer signifikanten Verminderung der Plasmakonzentrationen von Etravirin und einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Etravirin führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin Teva und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin Teva und NNRTIs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>PROTEASEHEMMER</b>		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich 400/100 mg 1 x täglich	<u>Atazanavir/Ritonavir 300/100mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/Ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavir/Ritonavir 400/100mg:</u> Atazanavir/Ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/Ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (verglichen mit 300/100 mg ohne Nevirapin)  Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)  Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fosamprenavir 1.400 mg 2 x täglich	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85)	Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir und

	<p>Amprenavir <math>C_{max}</math> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)</p> <p>Nevirapin <math>C_{min}</math> ↑ 1,34 (1,21-1,49)</p> <p>Nevirapin <math>C_{max}</math> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	<p>Nevirapin Teva wird nicht empfohlen, wenn Fosamprenavir nicht gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2 x täglich</p>	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)</p> <p>Amprenavir <math>C_{min}</math> ↓ 0,81 (0,69-0,96)</p> <p>Amprenavir <math>C_{max}</math> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p> <p>Nevirapin <math>C_{min}</math> ↑ 1,22 (1,10-1,35)</p> <p>Nevirapin <math>C_{max}</math> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	<p>Fosamprenavir/Ritonavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p>
<p>Lopinavir/Ritonavir (Kapseln) 400/100 mg 2 x täglich</p>	<p><u>Erwachsene Patienten:</u></p> <p>Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)</p> <p>Lopinavir <math>C_{min}</math> ↓ 0,54 (0,28-0,74)</p> <p>Lopinavir <math>C_{max}</math> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	<p>Eine Dosiserhöhung auf 533/133 mg (4 Kapseln) oder 500/125 mg (5 Tabletten mit je 100/25 mg)</p> <p>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.</p>
<p>Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen). 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 x täglich</p>	<p><u>Pädiatrische Patienten:</u></p> <p>Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)</p> <p>Lopinavir <math>C_{min}</math> ↓ 0,45 (0,25-0,82)</p> <p>Lopinavir <math>C_{max}</math> ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	<p>Bei Kindern ist eine Dosissteigerung von Lopinavir/Ritonavir auf 300/75 mg/m<sup>2</sup> 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.</p>
<p>Ritonavir 600 mg 2 x täglich</p>	<p>Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07)</p> <p>Ritonavir <math>C_{min}</math> ↔ 0,93 (0,76-1,14)</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung des Nevirapin Plasmaspiegels.</p>	<p>Ritonavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p>
<p>Saquinavir/Ritonavir</p>	<p>Begrenzte Daten zu mit Ritonavir</p>	<p>Saquinavir/Ritonavir und</p>

	geboosterten Saquinavir Weichgelantinekapseln lassen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen mit Ritonavir geboostertem Saquinavir und Nevirapin erwarten.	Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg 2 x täglich	Es wurden keine spezifischen 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 %.	Tipranavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
<b>ENTRY-INHIBITOREN</b>		
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 $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc $C_{min}$ n.b. Maraviroc $C_{max}$ $\leftrightarrow$ 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.
<b>INTEGRASE INHIBITOREN</b>		
Elvitegravir/Cobicistat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat, ein Cytochrom-P450-3A-Inhibitor, hemmt Leberenzyme – sowie andere Stoffwechselwege – signifikant. Die gleichzeitige Anwendung würde daher wahrscheinlich zu veränderten Plasmaspiegeln von Cobicistat und Nevirapin Teva führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin Teva und Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	Clarithromycin AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycin $C_{min}$ $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycin $C_{max}$ $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86)  Metabolit 14-OH Clarithromycin AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH Clarithromycin $C_{min}$ $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH Clarithromycin	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

	<p><math>C_{\max}</math> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26</p> <p>Nevirapin <math>C_{\min}</math> ↑ 1,28</p> <p>Nevirapin <math>C_{\max}</math> ↑ 1,24</p> <p>verglichen mit historischen Kontrollen.</p>	<p>anstelle von Clarithromycin, wie beispielsweise Azithromycin, sollte in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leber wird empfohlen.</p>
<p>Rifabutin 150 oder 300 mg 1 x täglich</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutin <math>C_{\min}</math> ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutin <math>C_{\max}</math> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin <math>C_{\min}</math> ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylrifabutin <math>C_{\max}</math> ↑ 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>Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Rifabutin und Nevirapin gesehen. Rifabutin 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 ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>Rifampicin <math>C_{\min}</math> n.b.</p> <p>Rifampicin <math>C_{\max}</math> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42</p> <p>Nevirapin <math>C_{\min}</math> ↓ 0,32</p> <p>Nevirapin <math>C_{\max}</math> ↓ 0,50</p> <p>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>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<p>Fluconazol 200 mg 1 x täglich</p>	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>Fluconazol <math>C_{\min}</math> ↔ 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>Fluconazol <math>C_{\max}</math> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapin Plasmaspiegel: ↑ 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 ↓ 0,39</p> <p>Itraconazol <math>C_{\min}</math> ↓ 0,13</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel</p>

	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapin: Die pharmakokinetischen Parameter von Nevirapin zeigten keine signifikante Veränderung.	sollte eine Dosiserhöhung von Itraconazol in Betracht gezogen werden.
Ketoconazol 400 mg 1 x täglich	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C <sub>min</sub> n.b. Ketoconazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)  Nevirapin: Plasmaspiegel: ↑ 1,15-1,28 verglichen mit historischen Kontrollen.	Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>VIROSTATIKA GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B UND C</b>		
Adefovir	Ergebnisse von <i>In-vitro</i> -Studien zeigten, dass Nevirapin durch Adefovir schwach antagonisiert wird (siehe Abschnitt 5.1). Dies wurde in klinischen Studien nicht bestätigt; mit einer verminderten Wirksamkeit ist daher nicht zu rechnen. Adefovir beeinflusste keine der üblichen CYP-Isoformen, die bekanntermaßen am menschlichen Arzneimittel-Metabolismus beteiligt sind, und wird renal ausgeschieden. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Adefovir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Boceprevir	Boceprevir wird teilweise durch CYP3A4/5 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition erhöhen oder vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin waren die Talkonzentrationen von Boceprevir vermindert. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Verminderung der Boceprevir-Talkonzentration wurde nicht direkt bewertet.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Nevirapin Teva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Entecavir	Entecavir ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP 450)-Enzyms. Aufgrund des Stoffwechselweges von Entecavir werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Entecavir und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Interferone (pegyliertes Interferon alfa-2a und alfa-2b)	Interferone haben keine bekannte Wirkung auf CYP3A4 oder 2B6. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Interferone und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Ribavirin	Ergebnisse von <i>In-vitro</i> --Studien zeigten,	Ribavirin und Nevirapin Teva

	<p>dass Nevirapin durch Ribavirin schwach antagonisiert wird (siehe Abschnitt 5.1). Dies wurde in klinischen Studien nicht bestätigt; mit einer verminderten Wirksamkeit ist daher nicht zu rechnen. Ribavirin hemmt nicht die Cytochrom-P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis, dass Ribavirin Leberenzyme induziert. Es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.</p>	<p>können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p>
Telaprevir	<p>Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glycoproteins. Es können auch andere Enzyme am Metabolismus beteiligt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Arzneimitteln, die CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein induzieren, kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Telaprevir führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien von Telaprevir und Nevirapin durchgeführt, jedoch zeigten Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und einem NNRTI mit einem ähnlichen Stoffwechselweg wie Nevirapin für beide Arzneimittel verminderte Plasmaspiegel. Ergebnisse von Wechselwirkungsstudien mit Telaprevir und Efavirenz zeigen, dass bei der gemeinsamen Anwendung von Telaprevir mit P450-Induktoren Vorsicht geboten ist.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Nevirapin sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin Teva sollte eine Anpassung der Telaprevir-Dosis erwogen werden.</p>
Telbivudin	<p>Telbivudin ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP 450)-Enzyms. Aufgrund des Stoffwechselweges von Telbivudin werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.</p>	<p>Telbivudin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p>
<b>ANTAZIDA</b>		
Cimetidin	<p>Cimetidin: Es wurde keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Cimetidin beobachtet.</p> <p>Nevirapin <math>C_{\min}</math> ↑ 1,07</p>	<p>Cimetidin und Nevirapin Teva können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p>
<b>ANTITHROMBOTIKA</b>		
Warfarin	<p>Die Interaktion zwischen Nevirapin und dem Antithrombotikum Warfarin ist komplex. Bei gleichzeitiger Anwendung kann es sowohl zur Zunahme als auch</p>	<p>Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter ist erforderlich.</p>



	zur Abnahme der Gerinnungszeit kommen.	
<b>KONTRAZEPTIVA</b>		
Depot-Medroxyprogesterone-Acetat (DMPA) 150 mg alle 3 Monate	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔  Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 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 ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min n.b.</sub> EE C <sub>max</sub> ↔ 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 ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min n.b.</sub> NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGETIKA/OPIOIDE</b>		
Methadon Individuelle Dosierung des Patienten	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C <sub>min n.b.</sub> Methadon C <sub>max</sub> ↓ 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.
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>		
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-metabolisierenden Enzymen bzw. Transportproteinen durch Johanniskraut zurück.	Pflanzliche Zubereitungen die Johanniskraut enthalten dürfen nicht gleichzeitig mit Nevirapin Teva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls ein Patient bereits Johanniskraut zu sich nimmt, sind Nevirapin- und möglichst auch Virenkonzentrationen zu überprüfen und die Einnahme von Johanniskraut abubrechen. 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen*

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).

##### Schwangerschaft

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/mm<sup>3</sup> und nachweisbarer HIV-1-RNA im Plasma ( $\geq 50$  Kopien/ml) häufiger auftritt, sollte dieser Umstand bei der therapeutischen Entscheidung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Es bestehen keine hinreichenden Belege dafür, dass das Fehlen eines erhöhten Toxizitätsrisikos, wie es bei vorbehandelten Frauen mit nicht nachweisbarer Viruslast ( $< 50$  HIV-1-Kopien/ml im Plasma) und CD4+-Zellzahlen  $> 250$  Zellen/mm<sup>3</sup> zu Beginn der Nevirapin -Behandlung festgestellt wurde, auch auf schwangere Frauen übertragen werden kann. In allen randomisierten Studien, die sich speziell mit diesem Thema beschäftigten, waren Schwangere von der Teilnahme ausgeschlossen, und auch in den Kohortenstudien ebenso wie in den Metaanalysen waren Schwangere zahlenmäßig unterrepräsentiert.

##### Stillzeit

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 behandelt werden.

##### Fertilität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten eine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass während der

Nevirapin Teva-Behandlung unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit auftreten können. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht erforderlich. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

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 arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen 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).

##### Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Von folgenden unerwünschten Wirkungen wurde berichtet, die möglicherweise mit der Anwendung von Nevirapin im Zusammenhang stehen. Die geschätzten Häufigkeiten basieren auf unerwünschten Wirkungen, 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 ( $< 1/10.000$ ).

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig: Granulozytopenie  
Selten: Anämie

##### *Erkrankungen des Immunsystems*

Häufig: Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria)  
Gelegentlich: anaphylaktische Reaktionen  
Selten: arzneimittelbedingte Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Kopfschmerzen

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Häufig: Hepatitis (einschließlich schwere und lebensbedrohliche Leberschädigungen) (1,9 %)  
Gelegentlich: Gelbsucht  
Selten: fulminante Hepatitis (mit möglicherweise tödlichem Ausgang)

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Sehr häufig: Hautausschlag (12,5 %)

Gelegentlich: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (mit möglicherweise tödlichem Ausgang) (0,2 %), Angioödem, Urtikaria

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Fieber, Müdigkeit

#### *Untersuchungen*

Häufig: von der Norm abweichende Leberfunktionstests (erhöhte ALT, erhöhte Transaminasen, erhöhte AST, erhöhte  $\gamma$ -GT, erhöhte Leberenzymwerte, Hypertransaminasaemie)

Gelegentlich: verringerter Phosphor-Wert im Blut, erhöhter Blutdruck

#### Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

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

Anaphylaktische Reaktionen traten nach Markteinführung auf, wurde jedoch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien beobachtet. Die Häufigkeitsangaben wurden anhand einer statistischen Berechnung ermittelt, basierend auf der Gesamtzahl an Patienten, die Nevirapin in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien erhielten (n = 2.718).

Verringerter Phosphorwert im Blut und erhöhter Blutdruck wurden in klinischen Studien bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovir und Emtricitabin beobachtet.

#### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Von den folgenden unerwünschten Wirkungen wurde ebenfalls berichtet, wenn Nevirapin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen angewendet wurde: Pankreatitis, periphere Neuropathie und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Wirkungen treten häufig in Verbindung mit anderen antiretroviralen Substanzen auf und können erwartet werden, wenn Nevirapin 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. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (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 12,5 % 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. Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen, Angioödem und Urtikaria) wurden berichtet. Hautausschläge treten isoliert oder in Verbindung mit arzneimittelbedingten Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, 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 arzneimittelbedingten Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen 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 Studien 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.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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.

### Kinder und Jugendliche

Es wurde ein Fall einer versehentlichen massiven Überdosierung bei einem Neugeborenen berichtet. Die eingenommene Dosis überschritt die empfohlene Tagesdosis von 2 mg/kg um das 40fache. Es wurden eine leichte isolierte Neutropenie und Hyperlaktämie beobachtet, die sich innerhalb einer Woche ohne klinische Komplikationen spontan zurückbildeten. Der Entwicklungsverlauf des Kindes war auch ein Jahr nach der Geburt unauffällig.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, nicht-nukleosidischer reverser Transkriptase-Inhibitor, ATC-Code: J05AG01

#### Wirkmechanismus

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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oder  $\delta$  biologisch nicht signifikant hemmt.

#### Antivirale Wirkung *in vitro*

Der mediane  $EC_{50}$ -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  $EC_{50}$ -Wert 90 nM. Vergleichbare  $EC_{50}$ -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, 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.

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 Arzneimittel.

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  $1 \log_{10}$  während der ersten 12 Wochen oder zwei aufeinanderfolgender Messungen von mehr als 50 Kopien/ml ab Woche 24 oder eine Progression der Erkrankung.

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  $\text{mm}^3$  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.

Die Behandlung mit Nevirapin zweimal täglich und Efavirenz zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,091$ ) im Hinblick auf das gemessene Therapieversagen oder eines anderen Bestandteils eines Therapieversagens einschließlich eines virologischen Therapieversagens.

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 Arzneimittel, 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 dieser Studie wurde ein dauerhaftes Therapieansprechen auf Nevirapin über mindestens drei Jahre nachgewiesen und 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.

Nach 12 Monaten betragen 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 Arzneimittel 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 %).

#### Perinatale Übertragung

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Nevirapin hinsichtlich der Prävention einer perinatalen Übertragung wurden zahlreiche Studien, insbesondere die Studie HIVNET-012, durchgeführt. Diese Studie zeigte eine signifikant verminderte Übertragung nach Anwendung einer Einzeldosis Nevirapin (13,1 % [ $n = 310$ ] in der Nevirapin-Gruppe gegenüber 25,1% [ $n = 308$ ] in der ultrakurzen Zidovudin-Gruppe [ $p = 0,00063$ ]). Die Monotherapie mit Nevirapin wurde mit der Entwicklung einer NNRTI-Resistenz in Verbindung gebracht. Eine Einzeldosis Nevirapin kann bei Mutter oder Kind zur



Verminderung der Wirksamkeit einer Nevirapin-basierten HIV-Therapie führen, wenn sie bei diesen Patienten innerhalb von 6 Monaten begonnen wird. Die Kombination anderer antiretroviraler Arzneimittel mit einer Einzeldosis Nevirapin schwächt die Resistenzentwicklung gegen Nevirapin ab. Wenn andere antiretrovirale Arzneimittel verfügbar sind, sollte die Einzeldosis Nevirapin (wie in international anerkannten Leitlinien empfohlen) mit zusätzlichen wirksamen antiretroviralen Arzneimitteln kombiniert werden.

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

### Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse der in Südafrika über 48 Wochen durchgeführten Studie (BI 1100.1368) bestätigten für die Nevirapin-Dosierungen von 4 bzw. 7 mg/kg oder 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

## **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 ( $2 \pm 0,4$  µg/ml; 7,5 µM) 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<sub>max</sub> von 5,74 µg/ml (5,00-7,44) und - C<sub>min</sub>, von 3,73 µg/ml (3,20-5,08) mit einer AUC von 109,0 h x µg/ml (96,0-143,5) 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 µg/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<sub>dss</sub>) von Nevirapin  $1,21 \pm 0,09$  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 µg/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 <sup>14</sup>C-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 Patienten 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 Patienten 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 Patienten 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).

### ***Geschlecht und ältere Patienten***

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.

Nevirapin ist nicht speziell an Patienten über 65 Jahre erprobt worden.

### ***Kinder und Jugendliche***

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 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/m<sup>2</sup> (nach einer 14-tägigen Einleitungsphase von 1 x täglich 150 mg/m<sup>2</sup>) 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 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 (als 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**

### Packung zur Einleitung der Behandlung

Weiß, undurchsichtige PVC/PE/PVdC-Aluminium-Bliſterpackung oder OPA/Alu/PVC-Aluminium-Bliſterpackung. Umkarton mit 14 Tabletten (Kalenderpackung).

### Packung zur Erhaltung der Behandlung

Weiß, undurchsichtige PVC/PE/PVdC-Aluminium-Bliſterpackung oder OPA/Alu/PVC-Aluminium-Bliſterpackung. 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 B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/598/001-006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, 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

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte  
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

**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 (wasserfrei)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose: siehe Packungsbeilage für weitere Hinweise.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten  
60 Tabletten  
120 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**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. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/598/001  
EU/1/09/598/002  
EU/1/09/598/003  
EU/1/09/598/004  
EU/1/09/598/005  
EU/1/09/598/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Nevirapin Teva 200 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten  
Nevirapin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG (KALENDERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nevirapin Teva 200 mg Tabletten  
Nevirapin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Nevirapin Teva 200 mg Tabletten Nevirapin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- 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 die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Nevirapin Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten 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. Inhalt der Packung und 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.

Der Wirkstoff in Ihrem Arzneimittel heißt Nevirapin. Nevirapin gehört zu einer Klasse von Anti-HIV-Arzneimitteln, die nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) genannt werden. Reverse Transkriptase ist ein Enzym, das das HI-Virus zur Vermehrung benötigt. Nevirapin hemmt die Funktion der reversen Transkriptase. Nevirapin Teva hilft die HIV-1-Infektion zu kontrollieren, indem es die Funktion der reversen Transkriptase hemmt.

Nevirapin Teva wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters angewendet. Nehmen Sie Nevirapin Teva in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV ein. Ihr Arzt wird Ihnen die Arzneimittel empfehlen, die für Sie am besten geeignet sind.

**Wenn Nevirapin Teva Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass die gesamte Information dieser Packungsbeilage für Ihr Kind bestimmt ist (In diesem Fall ersetzen Sie bitte beim Lesen „Sie“ durch „Ihr Kind“).**

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nevirapin Teva beachten?**

##### **Nevirapin Teva darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Nevirapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie bereits einmal Nevirapin Teva eingenommen und die Behandlung abgebrochen haben, weil Sie an Folgendem litten:

- starker Hautausschlag
- Hautausschlag in Kombination mit anderen Symptomen wie:
  - Fieber
  - Bläschenbildung
  - Geschwüre im Mund
  - Augenentzündung
  - Schwellungen im Gesicht
  - Schwellungen am gesamten Körper
  - Atemnot
  - Muskel- oder Gelenkschmerzen
  - allgemeines Krankheitsgefühl
  - Bauchschmerzen
- überempfindliche (allergische) Reaktionen
- Leberentzündung (Hepatitis)
- wenn Sie eine schwere Leberschädigung haben
- wenn Sie eine frühere Behandlung mit Nevirapin Teva aufgrund von Veränderungen Ihrer Leberfunktion abbrechen mussten
- wenn Sie ein Medikament, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält, einnehmen. Diese pflanzliche Substanz kann verhindern, dass Nevirapin Teva wie vorgesehen wirkt.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nevirapin Teva einnehmen. 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. Das höchste Risiko für eine solche Reaktion besteht in den ersten 6 Behandlungswochen.**

**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 Dosis 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
- Nicht vorbehandelte Patienten mit höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin Teva Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm<sup>3</sup>, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm<sup>3</sup>)
- Vorbehandelte Patienten mit nachweisbarer HIV-1-Viruslast im Plasma und höherer CD4-Zellzahl zu Beginn der Nevirapin-Behandlung (Frauen mit mehr als 250 Zellen/mm<sup>3</sup>, Männer mit mehr als 400 Zellen/mm<sup>3</sup>)

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.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das



Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Veränderungen des Körperfetts können bei Patienten mit antiretroviraler Kombinationstherapie vorkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Veränderungen bezüglich Ihres Körperfetts bemerken (siehe Abschnitt 4. „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“).

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.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie gleichzeitig Nevirapin und Zidovudin einnehmen, da in diesem Fall eine Überprüfung Ihrer weißen Blutkörperchen erforderlich ist.

Nehmen Sie Nevirapin Teva nicht ein, nachdem Sie HI-Viren ausgesetzt waren, solange Sie nicht HIV-positiv getestet wurden und Ihr Arzt Ihnen die Einnahme ausdrücklich verordnet hat. 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. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf Andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Prednison sollte nicht zur Behandlung eines durch Nevirapin Teva verursachten Hautausschlags eingesetzt werden.

Wenn Sie orale Verhütungsmittel (z. B. „die Pille“) einnehmen oder andere hormonelle Verhütungsmittel während der Behandlung mit Nevirapin Teva anwenden, sollten Sie zusätzlich mechanische Verhütungsmethoden (z. B. Kondome) verwenden, um eine Schwangerschaft und eine weitere HIV-Übertragung zu verhindern.

Wenn Sie eine postmenopausale Hormonbehandlung bekommen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose einnehmen oder verschrieben bekommen haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Kinder und Jugendliche**

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 Quadratmetern.

Für Kinder unter 16 Jahren, die unter 50 kg wiegen bzw. deren Körperoberfläche unter 1,25 m<sup>2</sup> liegt, stehen andere Nevirapin enthaltende Darreichungsformen zum Einnehmen zur Verfügung, die gegebenenfalls verwendet werden sollten.

### **Einnahme von Nevirapin Teva zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. 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)
- Ketoconazol (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)
- Etravirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Rilpivirin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Delavirdin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Zidovudin (anderes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Boceprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)

- Telaprevir (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C)
- Elvitegravir/Cobicistat (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.

### **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**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels 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**

Bei Einnahme von Nevirapin Teva kann Müdigkeit auftreten. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht erforderlich. Beim Auftreten von Müdigkeit sollten Sie möglicherweise gefährliche Tätigkeiten (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen) vermeiden.

### **Nevirapin Teva enthält Lactose**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (Milchzucker).

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?**

Sie sollten Nevirapin Teva nicht als einziges Arzneimittel einnehmen. Sie müssen es mit mindestens zwei anderen antiretroviralen Arzneimitteln zusammen einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie besten Arzneimittel empfehlen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Dosierung:

Die Dosis beträgt 1 x täglich 1 Tablette zu 200 mg während der ersten 14 Tage der Behandlung (Einleitungsphase). Nach 14 Tagen beträgt die empfohlene Dosis 2 x täglich 1 Tablette zu 200 mg.

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

Die 14-tägige Einleitungsphase verringert nachweislich das Risiko eines Hautausschlags.

Da Nevirapin Teva immer zusammen mit anderen antiretroviralen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden muss, sollten Sie die Anweisungen Ihrer anderen Arzneimittel sorgfältig befolgen. Diese finden Sie in der Packungsbeilage dieser Arzneimittel.

Die Anwendungsdauer von Nevirapin Teva wird von Ihrem Arzt bestimmt.

Wie weiter oben unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ 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.

Nehmen Sie Nevirapin Teva Tabletten nur oral ein. Zerkauen Sie die Tabletten nicht. Sie können Nevirapin Teva Tabletten zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

**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 nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich. Wenn Sie es mehr als 8 Stunden nach der vorgesehenen Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie nur die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.

**Wenn Sie die Einnahme von Nevirapin Teva abbrechen**

Die Einnahme aller Dosen zu den richtigen Zeitpunkten:

- verbessert die Wirksamkeit der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erheblich,
- verringert das Risiko, dass das HI-Virus gegen das antiretrovirale Arzneimittel resistent wird.

Es ist 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 dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen, bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

**Wie bereits oben unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ 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 (eine schwerwiegende Form der allergischen Reaktion) mit den folgenden Symptomen äußern:

- Hautausschläge
- Schwellungen im Gesicht
- Schwierigkeiten beim Atmen (Krampfzustand der Bronchialmuskulatur)
- 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
- erhebliche Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion (Leber- oder Nierenversagen).

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:

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

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

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Hautausschlag

#### Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

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

#### Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Allergische Reaktion, die durch Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Atemnot (Krämpfe der Bronchialmuskulatur) oder anaphylaktischen Schock charakterisiert ist
- Verringerte Anzahl an 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)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- verringerter Phosphor-Wert im Blut
- erhöhter Blutdruck

#### Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- plötzliche und heftige Entzündung der Leber (fulminante Hepatitis)
- Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Symptomen, die den gesamten Organismus betreffen (Arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und generalisierten Symptomen)

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

- Verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen oder 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.

#### Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es kann eine Verringerung der weißen Blutzellen (Granulozytopenie) 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.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Nevirapin Teva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und 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

Weiß, 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.

Nevirapin Teva Tabletten werden als Blisterpackung mit 14 (Kalenderpackung), 60 oder 120 Tabletten pro Karton abgegeben. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
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

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./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: (+49) 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

Teva Eesti esindus  
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: + 47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel:+ 385 1 37 20 000

**România**

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



**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finland  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +37167323666

**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**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44(0) 1977 628500

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}.**

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