

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nevirapine Teva 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg nevirapiinia (vedetöntä).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 tabletti sisältää 168 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella on merkintä "N", jakouurre ja "200". Toisella puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nevirapine Teva on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1 infektioituneiden aikuisten, nuorten ja minkä tahansa ikäisten lasten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Nevirapiinia on eniten tutkittu yhdessä nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kanssa käytettynä. Nevirapiinihoidon jälkeisen lääkevalinnan tulisi perustua kliiniseen kokemukseen ja resistenssitesteihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Nevirapine Teva -hoidon saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

16-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Suosittelava annos on yksi 200 mg:n Nevirapine Teva -tabletti vuorokaudessa ensimmäiset 14 päivää (tätä aloitusjaksoa tulisi noudattaa, koska sen on havaittu vähentävän ihottuman esiintyvyyttä), ja sen jälkeen yksi 200 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa yhdessä ainakin kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa.

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja tai jotka painavat vähemmän kuin 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on alle 1,25 m² Mostellerin kaavan mukaan laskettuna on saatavilla muita oraalisia nevirapine lääkemuuotoja, joita tulisi käyttää mahdollisuuksien mukaan.

Jos annoksen huomataan unohtuneen 8 tunnin kuluessa tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan tulee ottaa unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos annos unohtuu yli 8 tuntia tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan tulee ottaa vain seuraava annos tavalliseen aikaan.

Annostuksessa huomioitavaa

Potilaille, joilla ilmenee ihottumaa 14 päivän aloitusjakson aikana 200 mg:n vuorokausiannoksella, Nevirapine Tevan annosta ei saa lisätä ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Ihottumaa ilman muita oireita tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4). Annostusta 200 mg kerran päivässä ei pidä jatkaa yli 28 päivän

ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi.

Potilaiden, jotka keskeyttävät nevirapiinin käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, tulee aloittaa uudelleen suositellulla annostuksella noudattaen kahden viikon aloitusjaksoa.

On toksisia vaikutuksia, jotka vaativat Nevirapine Teva -hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Erityspotilasryhmät

Iäkkäät

Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Potilaille, joilla on dialyysia vaativa munuaisten toimintahäiriö, suositellaan 200 mg:n lisäannosta aina dialyysin jälkeen. Potilailla, joilla glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, ei annoksen muuttaminen ole tarpeen, ks. kohta 5.2.

Maksan toimintahäiriö

Nevirapiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (Child-Pugh C, ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Nevirapine Teva 200 mg -tabletit (ks. annostusohje edellä) soveltuvat isommille lapsille, erityisesti niille nuorille, jotka ovat alle 16 vuotta ja jotka painavat enemmän kuin 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on yli 1,25 m² Mostellerin kaavan mukaan laskettuna.

Antotapa

Tabletit on otettava nesteen kanssa eikä niitä saa murskata eikä pureskella. Nevirapine Teva voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden hoito on jouduttu lopettamaan pysyvästi vaikean ihottuman, ihottuman johon liittyy yleisoireita, yliherkkyysreaktioiden tai nevirapiinin aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Potilaat, joilla maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child-Pugh luokka C) tai joilla ennen hoidon aloittamista ASAT- tai ALAT-arvot ovat yli viisinkertaiset normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT/ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna.

Hoidon aloittaminen uudestaan potilaille, joiden ASAT- tai ALAT-arvot olivat aikaisemmin nevirapiinin käytön aikana yli viisinkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan ja joilla maksan toimintakokeiden arvot kohosivat uudestaan kun nevirapiinin käyttö aloitettiin uudestaan (ks. kohta 4.4).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää Nevirapine Teva -hoidon aikana, koska ne saattavat alentaa plasman nevirapiinipitoisuutta sekä vähentää nevirapiinin kliinistä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nevirapine Tevaa pitää käyttää vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkeaineen kanssa (ks. kohta 5.1).

Nevirapine Tevaa ei pidä käyttää ainoana antiretroviraalisena lääkkeenä, koska minkä tahansa antiretroviraalisen monoterapian on osoitettu johtavan virusresistenssiin.

Ensimmäiset 18 viikkoa nevirapiinihoidossa ovat kriittistä aikaa, jolloin potilaita täytyy seurata tarkasti, mahdollisesti ilmaantuvien vakavien ja hengenvaarallisten ihoreaktioiden (mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)) ja vakavan maksatulehduksen/maksan vajaatoiminnan varalta. Maksatapahtumien ja ihoreaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Minkä tahansa maksatapahtuman riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja seurannan pitää jatkua säännöllisin väliajoin. Naissukupuoleen ja korkeampaan CD4-solujen määrään (> 250/mm³ aikuisilla naispotilailla ja > 400/mm³ aikuisilla miespotilailla) nevirapiinihoitoa aloitettaessa liittyy suurempi maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski, jos potilaan plasmassa on HIV-1 RNA:ta havaittavissa, eli pitoisuus on ≥ 50 kopiota/ml nevirapiinihoitoa aloitettaessa. Koska kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa on havaittu vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta pääasiassa potilailla, joiden plasman HIV-1-viruskuorma on 50 kopiota/ml tai enemmän, nevirapiinihoitoa ei pidä aloittaa aikuisille naispotilaille, joilla CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ eikä aikuisille miespotilaille, joilla CD4-solumäärä on yli 400 solua/mm³, kun plasmassa on HIV-1 RNA:ta havaittavissa, elleivät hyödyt ole riskejä suuremmat.

Joissakin tapauksissa maksavaurio on edennyt hoidon lopettamisesta huolimatta. Potilaiden, joille kehittyy hepatiitin, vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita, pitää lopettaa nevirapiinihoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Nevirapiinia ei saa aloittaa uudelleen vaikeiden maksa-, iho- tai yliherkkyysoireiden jälkeen (ks. kohta 4.3).

Annosta täytyy tarkasti noudattaa, erityisesti 14 päivän aloitusjaksoa (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Vakavia ja hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yliherkkyysoireina ihottuma, johon liittyy monia yleisoireita sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä. Potilaita pitää seurata tehokkaasti ensimmäisten 18 viikon aikana. Potilaita pitää seurata tarkasti, jos kehittyy ihottuma ilman muita oireita. Nevirapiinin käyttö täytyy keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy yleisoireita (kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- tai nivelkipuja tai huonovointisuutta), mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nevirapiinin käyttö täytyy keskeyttää pysyvästi kaikilla potilailla, joille kehittyy yliherkkyysoire (ihottuma, jolle on ominaista yleisoireet, sekä sisäelimiin liittyvät löydökset kuten maksatulehdus, eosinofilia, granulositytopenia ja munuaisten vajaatoiminta) ks. kohta 4.4.

Nevirapine Tevan annostelu suositeltua suuremmalla annoksella saattaa lisätä ihoreaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta, kuten esimerkiksi Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Rabdomyolyyssia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Prednisonin samanaikaisen käytön (40 mg/vrk nevirapiinin annon ensimmäisten 14 päivän aikana) ei ole osoitettu vähentävän nevirapiiniin liittyvän ihottuman esiintymistä, ja siihen saattaa liittyä ihottuman esiintymistiheyden ja vakavuuden lisääntyminen nevirapiinihoidon ensimmäisen 6 viikon aikana.

Joitain riskitekijöitä, jotka altistavat vaikeille ihoreaktioille, on tunnistettu. Niitä ovat epäonnistuminen aloitusannoksen 200 mg vuorokaudessa noudattamisessa aloitusjakson aikana ja pitkä viive ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Ihottuman kehittymisen riski näyttää olevan naisilla korkeampi kuin miehillä, olipa kyseessä nevirapiinia sisältävä tai sisältämätön hoito-ohjelma.

Potilaille pitää kertoa, että yksi nevirapiinin merkittävimmistä haittavaikutuksista on ihottuma. Heitä tulee neuvoa ilmoittamaan heti lääkärilleen mistä tahansa ihottumasta ja välttämään viivettä ensioireiden ja lääkärikäynnin välillä. Nevirapiiniin liittyvistä ihottumista suurin osa ilmenee ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana, minä aikana potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ihottuman havaitsemiseksi. Potilaille pitää kertoa, että mikäli mitä tahansa ihottumaa esiintyy kahden viikon aloitusjakson aikana, lääkemannosta ei saa nostaa, ennen kuin ihottuma on hävinnyt. Annostusta 200 mg kerran päivässä ei pidä jatkaa yli 28 päivän ajan, vaan siinä vaiheessa pitää etsiä vaihtoehtoista hoitoa mahdollisesti liian pieneksi jäävän altistumisen ja resistenssiriskin vuoksi.

Jokaisen potilaan, joka saa vaikean ihottuman tai ihottuman, johon liittyy yleisoireita, kuten kuumetta, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, kasvojen turvotusta, lihas- ja nivelkipuja tai huonovointisuutta, pitää keskeyttää lääkevalmisteen käyttö ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Näillä potilailla nevirapiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Jos potilailla esiintyy mahdollisesti nevirapiiniin liittyvä ihottuma, maksan toimintakokeet täytyy tehdä. Potilaiden, joiden maksa-arvot ovat kohtalaisesti tai voimakkaasti nousseet (ASAT tai ALAT yli viisinkertainen verrattuna normaalin ylärajaan), nevirapiinihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Jos ilmenee yliherkkyysoireita, jolle on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä kuten maksatulehdus, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta, nevirapiinin käyttö pitää pysyvästi lopettaa eikä käyttöä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Maksareaktiot

Vakavaa ja hengenvaarallista maksatoksisuutta, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti, on havaittu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Ensimmäiset 18 viikkoa ovat kriittistä aikaa, joka vaatii tarkkaa seuranta. Maksareaktioiden riski on suurimmillaan kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riski säilyy kuitenkin tämän ajanjakson jälkeen ja tarkkailun pitää jatkua säännöllisin väliajoin koko hoidon keston ajan.

Rabdomyolyyssia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet nevirapiinin käyttöön liittyviä iho- ja/tai maksareaktioita.

Antiretroviraalihoitoa aloitettaessa yli 2,5-kertaiset ASAT- tai ALAT-arvot ja/tai samanaikainen hepatiitti-infektio (B- ja/tai C-hepatiitti) ovat yhteydessä suurempaan riskiin saada maksahaittavaikutuksia yleisesti antiretroviraalihoidon aikana, nevirapiinia sisältävät hoito-ohjelmat mukaan lukien.

Naissukupuoleen sekä aiemmin hoitamattomiin potilaisiin, joilla on korkeampi CD4-solujen määrä nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on liitetty suurentunut riski saada maksahaittavaikutuksia. Naisilla riski saada oireellinen maksatapahtuma, johon liittyy usein ihottuma, on kolminkertainen miehiin nähden (5,8 % verrattuna 2,2 %:iin). Kumpaa tahansa sukupuolta olevilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, joiden plasmassa on HIV-1 RNA:ta havaittavissa ja CD4-solujen määrä on korkeampi nevirapiinihoitoa aloitettaessa, on suurempi riski saada oireellinen maksatapahtuma. Pääasiassa niiden potilaiden retrospektiivisessä tarkastelussa, joilla valtaosalla plasman HIV-1-viruskuorma oli 50 kopiota/ml tai suurempi, naisilla, joilla CD4-solujen määrä oli yli 250 solua/mm³, oli kaksitoistakertainen riski saada oireellinen maksahaittavaikutus verrattuna naisiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 250 solua/mm³ (11,0 % verrattuna 0,9 %:iin). Miehillä, joiden plasmassa oli HIV-1 RNA:ta havaittavissa ja CD4-solujen määrä oli yli 400 solua/mm³, havaittiin lisääntynyt riski verrattuna miehiin, joilla CD4-solujen määrä oli alle 400 solua/mm³ (6,3 % verrattuna 1,2 %:iin). Tätä

CD4-määrän raja-arvoihin perustuvaa suurentunutta toksisuusriskiä ei ole todettu potilailla, joiden plasman viruskuorma ei ole havaittavissa (eli < 50 kopiota/ml).

Potilaille pitää kertoa, että maksareaktiot ovat merkittävä nevirapiinin hättäväikutus, joka vaatii tarkkaa seuranta ensimmäisen 18 viikon aikana. Heille pitää kertoa, että maksatulehdukseen viittaavien oireiden ilmaantuessa tulee nevirapiinihoito keskeyttää ja hakeutua välittömästi lääkärin tutkimuksiin, joiden tulisi sisältää maksan toimintakokeet.

Maksa-arvojen seuranta

Laboratoriotutkimukset, joihin kuuluvat maksan toimintakokeet, pitää tehdä ennen nevirapiinihoidon aloittamista ja sopivin väliajoin hoidon aikana.

Maksan toimintakokeissa on raportoitu poikkeavia arvoja nevirapiinin käytön yhteydessä, joissain tapauksissa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Maksaentsyymien oireetonta nousua on kuvattu usein ja se ei ole välttämättä vasta-aihe nevirapiinin käytölle. Oireeton S-GT:n nousu ei ole vasta-aihe käytön jatkamiselle.

Maksan toimintakokeita tulee seurata kahden viikon välein hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana, kolmannen kuukauden kohdalla ja sen jälkeen säännöllisesti. Maksa-arvoja tulee seurata potilailta, joilla on maksatulehdukseen ja/tai yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita.

Jos ASAT tai ALAT on ennen hoitoa tai hoidon aikana yli 2,5-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, maksa-arvoja tulee seurata useammin lääkärikäyntien yhteydessä. Nevirapiinia ei saa antaa potilaille, joilla ASAT tai ALAT on yli viisinkertainen normaalin ylärajaan verrattuna ennen kuin ASAT- ja ALAT-lähtöarvot ovat vakiintuneet alle viisinkertaisen normaalin ylärajan (ks. kohta 4.3).

Lääkärin ja potilaan pitää olla varuillaan maksatulehduksen esioireiden tai löydösten, kuten anoreksian, pahoinvoinnin, keltaisuuden, bilirubinurian, akolisten ulosteiden, maksan suurenemisen tai maksan kosketusarkuuden suhteen. Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee.

Jos ASAT tai ALAT kohoaa yli viisinkertaiseksi hoidon aikana verrattuna normaalin ylärajaan, nevirapiinin käyttö täytyy välittömästi keskeyttää. Jos ASAT ja ALAT palautuvat lähtötasolle, ja jos potilaalla ei ole maksatulehduksen kliinisiä merkkejä tai oireita, ihottumaa, yleisoireita tai muita löydöksiä, jotka viittaavat elinten toimintahäiriöön, on ehkä mahdollista, tapauskohtaisesti, aloittaa nevirapiinihoito uudelleen käyttäen alkuannoksena 200 mg/vrk 14 päivän ajan, jonka jälkeen annoksena käytetään 400 mg/vrk. Näissä tapauksissa vaaditaan tiheämpää maksan toiminnan seuranta. Jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat nopeasti uudestaan, nevirapiinin käyttö pitää lopettaa pysyvästi.

Jos kliinistä hepatiittia, jolle on ominaista anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, keltaisuus SEKÄ laboratoriolöydökset (kuten kohtalaisesti tai voimakkaasti kohonneet maksan toimintakokeiden arvot (lukuun ottamatta S-GT:n kohoamista), esiintyy, nevirapiinin käyttö täytyy lopettaa pysyvästi. Nevirapiinin käyttöä ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joilta nevirapiinin käyttö lopetettiin pysyvästi sen aiheuttaman kliinisen hepatiitin vuoksi.

Maksasairaus

Nevirapiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Nevirapiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C, ks. kohta 4.3). Farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa nevirapiinia potilaille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child-Pugh B). Niillä antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilaille, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahättäväikutuksia. Jos hepatiitti B tai C

hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairauden pahenemista todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Muut varoitukset

Altistuksen jälkeinen profylaksi: Vakavaa maksatoksisuutta, maksan siirtoa vaativa maksan vajaatoiminta mukaan lukien, on raportoitu HIV-infektoitumattomilla henkilöillä, jotka ovat saaneet hyväksytyyn käyttöaiheen vastaisesti kerrannaisannoksia nevirapiinia profylaktisesti altistuksen jälkeen (PEP). Nevirapiinin käyttöä ei ole arvioitu erityisessä PEP-tutkimuksessa, etenkin hoidon keston suhteen, ja siksi se on erittäin epäsuotavaa.

Nevirapiinia sisältävä yhdistelmähoito ei ole parantava hoito HIV-1 infektoituneille potilaille; potilaille saattaa edelleen kehittyä pitkälle edistyneeseen HIV-1 infektiin liittyviä sairauksia, kuten opportunistisia infektioita.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitusmerkistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, depomedroksiprogesteroniasetaattia (DMPA) lukuun ottamatta, ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Nevirapine Tevaa saavilla naisilla, koska nevirapiini saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksia. Tästä syystä ja HIVin tartuntavaaran vuoksi suositellaan muita ehkäisykeinoja (esim. kondomeja). Lisäksi jos menopaussin jälkeistä hormonihoitoa käytetään yhtä aikaa nevirapiinin kanssa, tulee sen terapeuttista vaikutusta seurata.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa nevirapiiniin on liittynyt HDL-kolesterolin nousu ja kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen kokonaisparaneminen. Tästä ei kuitenkaan ole tehty erityisiä tutkimuksia, joten näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Nevirapiinin ei myöskään ole osoitettu aiheuttaneen glukoositasapainon häiriöitä.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoito (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoito aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoito ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis jirovecin aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti

ja autoimmuunihapatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Saatavana olevat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että rifampisiin ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Lisäksi seuraavien yhdisteiden käyttämisestä Nevirapine Tevan kanssa samanaikaisesti ei suositella: efavirentsi, ketokonatsoli, delavirdiini, etraviriini, rilpiviriini, elvitegraviiri (yhdessä kobisistaatin kanssa), atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa), bosepreviiri; fosamprenaviiri (ellei sitä annostella yhdessä matala-annoksisen ritonaviirin kanssa) (ks. kohta 4.5).

Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulosityopeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulosityopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti.

Laktoosi: Nevirapine Teva -tabletit sisältävät 336 mg laktoosia suurinta suositeltua vuorokausiannosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, esim. galaktosemia, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nevirapiini indusoi CYP3A:ta ja mahdollisesti CYP2B6:ta. Maksimaalinen induktio tapahtuu 2-4 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ylläpitoannoksella.

Tätä metaboliareittiä käyttävien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa. P450-reitin kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden terapeuttisen tehon huolellista tarkkailua suositellaan käytettäessä yhdessä nevirapiinin kanssa.

Ruoka, antasidit tai emäksistä puskuria sisältävät lääkevalmisteet eivät vaikuta nevirapiinin imeytymiseen.

Yhteisvaikutustiedot esitetään geometrisinä keskiarvoina 90 %:n luottamusvälillä (90 % CI) aina kun nämä tiedot ovat saatavilla. ND = ei määriteltä, ↑ = suurenee, ↓ = pienenee, ↔ = ei vaikutusta

| Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan | Yhteisvaikutus | Yhteiskäyttöä koskevat suositukset |
|--|---|--|
| INFEKTIOLÄÄKKEET | | |
| Antiretroviraaliset lääkkeaineet | | |
| Nukleosidianalogit (NRTI:t) | | |
| Didanosiiini 100–150 mg kahdesti vuorokaudessa | Didanosiiini AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) Didanosiiini C _{min} ND Didanosiiini C _{max} ↔ 0,98 (0,79–1,21) | Didanosiiinia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Emtrisitabiini | Emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP 450 -entsyymien estäjä. | Nevirapine Teva-valmistetta ja emtrisitabiinia voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Abakaviiri | Abakaviiri ei estä sytokromi P450 -isoformeja ihmisen maksan mikrosomeissa. | Nevirapine Teva-valmistetta ja abakaviiria voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Ei muutoksia lamivudiinin puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinilla | Lamivudiinia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |

| | | |
|--|--|---|
| | ei ole indusoivaa vaikutusta lamivudiinin puhdistumaan. | |
| Stavudiini 30/40 mg kahdesti vuorokaudessa | Stavudiini AUC \leftrightarrow 0,96 (0,89–1,03) Stavudiini C _{min} ND Stavudiini C _{max} \leftrightarrow 0,94 (0,86–1,03) Nevirapiini: pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia aikaisempaan aineistoon verrattuna. | Stavudiinia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Tenofoviiri 300 mg kerran vuorokaudessa | Tenofoviirin pitoisuus plasmassa pysyi muuttumattomana annettaessa yhdessä nevirapiinin kanssa. Tenofoviirillä ei ole vaikutusta nevirapiinin pitoisuuteen plasmassa. | Tenofoviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Tsidovudiini 100-200 mg kolmesti vuorokaudessa | Tsidovudiini AUC \downarrow 0,72 (0,60–0,96) Tsidovudiini C _{min} ND Tsidovudiini C _{max} \downarrow 0,70 (0,49–1,04) Nevirapiini: Tsidovudiini ei vaikuttanut nevirapiinin farmakokinetiikkaan. | Tsidovudiinia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista Tsidovudiiniin liittyy yleisesti granulositypeniaa. Tämän vuoksi potilailla, jotka saavat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti ja erityisesti pediatriiset potilaat ja potilaat, jotka saavat suurempia tsidovudiiniannoksia tai potilaat, joilla on huonot luuydinvarastot ja näistä etenkin ne, joilla on pitkälle edennyt HIV-sairaus, on suurentunut granulositytopenian riski. Näiden potilaiden hematologisia arvoja pitää monitoroida tarkasti. |
| <i>Ei-nukleosidianalogit (NNRTI:t)</i> | | |
| Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa | Efavirentsi AUC \downarrow 0,72 (0,66–0,86) Efavirentsi C _{min} \downarrow 0,68 (0,65–0,81) Efavirentsi C _{max} \downarrow 0,88 (0,77–1,01) | Efavirentsin ja Nevirapine Tevan yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen toksisuuden takia (katso kohta 4.4). Lisäksi yhteiskäyttö ei lisää tehoa verrattuna jommankumman NNRTI:n käyttöön yksin. (2NN-tutkimuksen tulokset, ks. kohta 5.1). |
| Delavirdiini | Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. | Nevirapine Tevan ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). |
| Etraviriini | Etraviriinin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö voi vähentää merkittävästi etraviriinin pitoisuutta plasmassa sekä sen terapeutista vaikutusta. | Nevirapine Tevan ja NNRTI:n samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). |
| Rilpiviriini | Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. | Nevirapine Teva ja NNRTI:n |

| | | |
|---|--|--|
| | | samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). |
| <i>Proteasiin estäjät (PI:t)</i> | | |
| Atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa 400/100 mg kerran vuorokaudessa | <p><u>Atatsanaviiri/r 300/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) Atatsanaviiri/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) Atatsanaviiri/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86)</p> <p><u>Atatsanaviiri/r 400/100 mg:</u> Atatsanaviiri/r AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) Atatsanaviiri/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27–0,60) Atatsanaviiri/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (verrattuna 300/100 mg ilman nevirapiinia)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)</p> | Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Nevirapine Tevan yhteiskäyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). |
| Darunaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa | <p>Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57) Darunaviiri C_{min} ↔ 1,02 (0,79–1,32) Darunaviiri C_{max} ↑ 1,40 (1,14–1,73)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,47 (1,20–1,82) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,18 (1,02–1,37)</p> | Darunaviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Fosamprenaviiri 1400 mg kahdesti vuorokaudessa | <p>Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) Amprenaviiri C_{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) Amprenaviiri C_{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)</p> | Fosamprenaviirin ja Nevirapine Tevan yhteiskäyttöä ei suositella ilman että samanaikaisesti annetaan ritonaviiria (katso kohta 4.4). |
| Fosamprenaviiri/ ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa | <p>Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprenaviiri C_{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96) Amprenaviiri C_{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) Nevirapiini C_{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) Nevirapiini C_{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)</p> | Fosamprenaviiri/ritonaviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |

| | | |
|---|--|---|
| Lopinaviiri/ritonaviiri (kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa | <u>Aikuispotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,81 (0,62–0,95) | Lopinaviiri/ritonaviiri annoksen nostoa 533/133 mg:aan (4 kapseliin) tai 500/125 mg (5 tablettia, joissa jokaisessa 100/25 mg) kahdesti päivässä ruoan kanssa suositellaan käytettäessä yhdessä Nevirapine Tevan kanssa. Nevirapine Teva -annoksen muuttamista ei tarvita annettaessa yhdessä lopinaviirin kanssa. |
| Lopinaviiri/ritonaviiri (oraaliliuos) 300/75 mg/m ² kahdesti vuorokaudessa | <u>Lapsipotilaat:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09) Lopinaviiri C _{min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) Lopinaviiri C _{max} ↓ 0,86 (0,64–1,16) | Lapsilla lopinaviiri/ritonaviirin annoksen nostoa 300/75 mg/m ² :aan kahdesti päivässä ruoan kanssa tulee harkita käytettäessä yhdessä Nevirapine Tevan kanssa, etenkin potilailla, joilla epäillään alentunutta herkkyyttä lopinaviiri/ritonaviirille. |
| Ritonaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa | Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79–1,07) Ritonaviiri C _{min} ↔ 0,93 (0,76–1,14) Ritonaviiri C _{max} ↔ 0,93 (0,78–1,07) Nevirapiini: Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa ei johda kliinisesti merkittävään muutokseen nevirapiinin pitoisuudessa plasmassa. | Ritonaviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Sakinaviiri/ritonaviiri | Rajoitettu tieto ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin (pehmeät kapselit) käytöstä ei viittaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja nevirapiinin välillä. | Sakinaviiri/ritonaviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200mg kahdesti vuorokaudessa | Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla oleva rajallinen tieto faasi IIa-tutkimuksesta HIV-infektoiduilla potilailla on osoittanut kliinisesti merkityksettömän 20 % pienenemisen tipranaviirin C _{min} -arvossa | Tipranaviiria ja Nevirapine Teva voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| FUUSION ESTÄJÄT | | |
| Enfuvirtidi | Metaboliareitin vuoksi kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa enfuvirtidin ja nevirapiinin välillä. | Enfuvirtidia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| Maraviroki | Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) | Maravirokia ja Nevirapine Tevaa |

| | | |
|--|--|---|
| 300 mg kerran vuorokaudessa | Maraviroki C_{min} ND Maraviroki C_{max} ↔ 1,54 (0,94–2,52) aikaisempaan aineistoon verrattuna. Nevirapiinin pitoisuuksia ei ole mitattu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| INTEGRAASIN ESTÄJÄT | | |
| Elvitegraviiri/ kobisistaatti | Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on sytokromi P450 3A -estäjä ja se estää merkittävästi sekä maksaentsyymejä että muita metaboliareittejä. Sen vuoksi yhtäaikainen annostelu todennäköisesti muuttaisi sekä kobisistaatin että Nevirapine Tevan pitoisuuksia plasmassa. | Nevirapine Teva-valmisteiden ja elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista annostelua ei suositella (katso kohta 4.4). |
| Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa | Kliinistä tietoa ei ole saatavilla. Raltegraviirin metaboliareitin vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. | Raltegraviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| ANTIBIOOTIT | | |
| Klaritromysiini 500 mg BID | Klaritromysiini AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76) Klaritromysiini C_{min} ↓ 0,44 (0,30–0,64) Klaritromysiini C_{max} ↓ 0,77 (0,69–0,86) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C_{min} ↔ 0 (0,68–1,49) Metaboliitti 14-OH klaritromysiini C_{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80) Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C_{min} ↑ 1,28 Nevirapiini C_{max} ↑ 1,24 aikaisempaan aineistoon verrattuna. | Klaritromysiinialtistus pieneni merkittävästi ja 14-OH -metaboliittialtistus kasvoi. Koska klaritromysiinin aktiivisen metaboliitin aktiivisuus solunsisäistä <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksia vastaan on alentunut, saattaa yleinen aktiivisuus tätä patogeneenia kohtaan muuttua. Vaihtoehtoa klaritromysiinille, kuten esim. atsitromysiiniä, tulee harkita. Maksan poikkeavuuksia suositellaan seurattavan tarkasti. |
| Rifabutiini 150 tai 300 mg kerran vuorokaudessa | Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98–1,40) Rifabutiini C_{min} ↔ 1,07 (0,84–1,37) Rifabutiini C_{max} ↑ 1,28 (1,09–1,51) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{min} ↑ 1,22 (0,86–1,74) Metaboliitti 25-O-desasetyylirifabutiini C_{max} ↑ 1,29 (0,98–1,68) | Ei havaittavissa merkittävä vaikutusta rifabutiinin tai nevirapiinin keskimääräisiin farmakokineettisiin parametreihin. rifabutiinia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. Suuren potilaiden välisen vaihtelevuuden vuoksi joillakin potilailla rifabutiinialtistus saattaa kuitenkin kasvaa huomattavasti ja heillä saattaa olla suurempi riski rifabutiinin toksisuudelle. Sen vuoksi varovaisuutta on |

| | | |
|---|--|--|
| | Nevirapiinin puhdistuman raportoitiin kasvavan (9 %) aikaisempaan tietoon verrattuna. Muutos ei ollut kliinisesti merkittävä. | noudatettava samanaikaisessa annostelussa. |
| Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa | Rifampisiini AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampisiini C _{min} ND Rifampisiini C _{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C _{min} ↓ 0,32 Nevirapiini C _{max} ↓ 0,50 aikaisempaan aineistoon verrattuna. | Rifampisiinin ja Nevirapine Tevan samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Lääkärit, jotka hoitavat samanaikaisesti tuberkuloosia sairastavia potilaita, joilla on Nevirapine Tevaa sisältävä hoito-ohjelma, voivat harkita sen sijaan rifabutiinin yhteiskäyttöä. |
| SIENILÄÄKKEET | | |
| Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa | Flukonatsoli AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Flukonatsoli C _{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) Flukonatsoli C _{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99) Nevirapiini: altistus: ↑100 % verrattuna aikaisempaan tietoon annettaessa pelkästään nevirapiinia. | Kohonneen Nevirapine Teva -altistuksen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmisteita samanaikaisesti ja potilaita on valvottava tarkoin. |
| Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa | Itrakonatsoli AUC ↓ 0,39 Itrakonatsoli C _{min} ↓ 0,13 Itrakonatsoli C _{max} ↓ 0,62 Nevirapiini: ei merkitseviä muutoksia nevirapiinin farmakokineettisissa parametreissa. | Itrakonatsolin annoksen suurentamista tulee harkita annettaessa näitä kahta lääkeainetta samanaikaisesti. |
| Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa | Ketokonatsoli AUC ↓ 0,28 (0,20–0,40) Ketokonatsoli C _{min} ND Ketokonatsoli C _{max} ↓ 0,56 (0,42–0,73) Nevirapiini: plasmapitoisuudet: ↑ 1,15-1,28 verrattuna aikaisempiin kontrolleihin. | Ketokonatsolin ja Nevirapine Tevan samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). |
| VIRUSLÄÄKKEET KROONISEN B- JA C-HEPATIITIN HOITOON | | |
| Adefoviiri | Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat adefoviirin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisisä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Adefoviiri ei vaikuttanut yleisimpiin CYP-isoformeihin, joiden tiedetään | Adefoviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista. |

| | | |
|---|---|--|
| | olevan osallisena ihmisen lääkeainemetaboliassa, ja se erittyy munuaisten kautta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | |
| Bosepreviiri | Bosepreviiri metaboloituu osittain CYP3A4/5:n kautta. Bosepreviirin yhteiskäyttö CYP3A4/5:ä indusoivien tai estävien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä tai vähentää altistusta. Plasman alimmat bosepreviiripitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä NNRTI:n kanssa, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla. Bosepreviirin alimpien pitoisuuksien alenemisen kliinistä vaikutusta ei ole suoraan arvioitu. | Bosepreviirin ja Nevirapine Tevan yhteiskäyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). |
| Entekaviiri | Entekaviiri ei ole sytokromi P450 -entsyymien (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Entekaviirin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | Entekaviiria ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista. |
| Interferonit (pegyloitu interferonialfa-2a ja -alfa-2b) | Interferoneilla ei tiedetä olevan vaikutusta CYP 3A4:ään tai 2B6:een. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | Interferoneja ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista. |
| Ribaviriini | Tulokset <i>in vitro</i> -tutkimuksista osoittivat ribaviriinin antagonisoivan nevirapiinin vaikutusta heikosti (ks. kohta 5.1). Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tehon heikkenemistä ole odotettavissa. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä, eikä toksisuustutkimuksissa ole saatu näyttöä ribaviriinin maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta. Kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | Ribaviriinia ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää yhdessä ilman annosten muuttamista. |
| Telapreviiri | Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin substraatti. Muut entsyymit saattavat olla mukana metaboliassa. Telapreviirin käyttö yhdessä muiden CYP3A:ta ja/tai P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vähentää telapreviirin pitoisuutta plasmassa. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksia telapreviirin ja nevirapiinin välillä ei | Varoivaisuutta on noudatettava annettaessa telapreviiriä yhdessä nevirapiinin kanssa. Jos telapreviiriä annetaan yhdessä Nevirapine Tevan kanssa, niin sen annoksen muuttamista tulisi harkita. |

| | | |
|---|---|---|
| | ole tehty. Yhteisvaikutustutkimukset telapreviirin ja NNRTI:n, jonka metaboliareitti oli vastaava kuin nevirapiinilla, välillä osoittivat molempien pitoisuuksien laskua. Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimusten tulokset telapreviirin ja efavirentsin välillä viittaavat siihen, että varovaisuutta on noudatettava, kun telapreviiria annetaan yhdessä P450-indusoidijien kanssa. | |
| Telbivudiini | Telbivudiini ei ole sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP 450) substraatti, indusoija tai estäjä. Telbivudiinin metaboliareitin johdosta kliinisesti merkitsevää lääke-lääke-yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa. | Telbivudiinia ja Nevirapine Tevaa voidaan antaa yhdessä ilman annosten muuttamista. |
| ANTASIDIT | | |
| Simetidiini | Simetidiini: ei merkitsevää muutosta havaittavissa simetidiinin farmakokineettisissä parametreissa. Nevirapiini C_{\min} ↑ 1,07 | Simetidiiniä ja Nevirapine Tevaa voidaan käyttää ilman annosten muuttamista. |
| ANTITROMBOOTIT | | |
| Varfariini | Nevirapiinin ja antitromboottisen aineen, varfariinin, yhteisvaikutus on monimutkainen, ja koagulaatioaika saattaa joko pidentyä tai lyhentyä käytettäessä näitä aineita samanaikaisesti. | Antikoagulaation tasoa on seurattava tarkoin. |
| EHKÄISYVALMISTEET | | |
| Depot-medroksiprogesteroni-asetaatti (DMPA) 150 mg joka 3. kuukausi | DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C_{\max} ↑ 1,20 | Nevirapiini yhteiskäyttö ei muuttanut DMPA:n ovulaatiota estävää vaikutusta. Annoksen muuttamista ei tarvita käytettäessä DMPA:ta ja Nevirapine Tevaa samanaikaisesti. |
| Etinyyliestradioli (EE) 0,035 mg | EE AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) EE C_{\min} ND EE C_{\max} ↔ 0,94 (0,79–1,12) | Suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei tule käyttää ainoana ehkäisynä Nevirapine Tevaa käyttävillä naisilla (katso kohta 4.4). Tehon ja turvallisuuden kannalta sopivia annoksia muille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille (oraalinen tai muu käyttötapa) kuin DMPA ei ole osoitettu yhdessä nevirapiinin kanssa. |
| Norethindrone (NET) 1,0 mg kerran vuorokaudessa | NET AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) NET C_{\min} ND NET C_{\max} ↓ 0,84 (0,73–0,97) | |
| KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIT | | |

| | | |
|--|--|--|
| Metadoni, potilaan yksilöllinen annostus | Metadoni AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Metadoni C _{min} ND Metadoni C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67) | Kun metadonia saaville potilaille aloitetaan Nevirapine Teva -hoito, heitä pitää tarkkailla mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi ja metadoniannosta muuttaa vastaavasti. |
| ROHDOSVALMISTEET | | |
| Mäkikuisma | Nevirapiinin pitoisuus plasmassa saattaa alentua käytettäessä samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita. Tämä johtuu mäkikuisman lääkevalmistemetabolialia ja/tai kuljetusproteiineja indusoivasta vaikutuksesta. | Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ja Nevirapine Tevaa ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Jos potilas on jo käyttänyt mäkikuismaa, tarkista nevirapiinin pitoisuus plasmassa sekä mahdollisesti myös virustasot ja lopeta mäkikuisman käyttö. Nevirapiinipitoisuus saattaa nousta mäkikuisman lopettamisen jälkeen. Nevirapine Tevan annosta saatetaan joutua säätämään. Indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen. |

Muu informaatio:

Nevirapiinimetaboliitit: Tutkimukset käyttäen ihmisen maksan mikrosomeja osoittivat, että dapsoni, rifabutiini, rifampisiini ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli eivät vaikuttaneet nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumiseen. Sen sijaan ketokonatsoli ja erytromysiini estivät merkittävästi nevirapiinin hydroksyloituneiden metaboliittien muodostumista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei tule käyttää suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ainoana ehkäisymenetelmänä, koska nevirapiini saattaa alentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto ei viittaa epämuodostumiin tai sikiön/vastasyntyneen toksisuuteen raskaana olevilla naisilla. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu (merkittävää) teratogeenisuutta (katso kohta 5.3). Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla naisilla. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä nevirapiinia raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.4). Koska maksatoksisuus on yleisempää naisilla, joiden CD4-solujen määrä on yli 250 solua/mm³ ja joiden plasmassa on HIV-1 RNA:ta havaittavissa (50 kopiota/ml tai enemmän), on terveydentila otettava huomioon hoitopäätöstä tehtäessä (katso kohta 4.4). Vaikka aiemmin hoitoa saaneilla naispotilailla, joiden viruskuorma ei ole nevirapiinihoitoa aloitettaessa havaittavissa (HIV-1-virusmäärä plasmassa alle 50 kopiota/ml) ja joiden CD4-solunäärä on yli 250 solua/mm³, ei ole suurentunutta toksisuusriskiä, siitä ei ole riittävästi näyttöä, että tämä koskisi myös raskaana olevia naisia. Raskaana olevat naiset suljettiin nimenomaisesti pois tätä selvittäneistä satunnaistetuista tutkimuksista, joten raskaana olevat naiset olivat aliedustettuina sekä kohorttitutkimuksissa että meta-analyysissä.

Imetys

Nevirapiini läpäisee nopeasti istukan ja erittyy äidinmaitoon.

On suositeltavaa, että HIV-infektioituneet äidit eivät imetä lapsiaan välttääkseen syntymänjälkeisen HIV:n tartuttamisen ja että äitien pitäisi keskeyttää imettäminen, jos he saavat nevirapiinia.

Hedelmällisyys

Rotilla todettiin toksikologisissa reproduktiotutkimuksissa viitteitä heikentyneestä hedelmällisyydestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole olemassa erityisiä tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että heillä voi ilmetä haittavaikutuksia kuten väsymystä Nevirapine Teva -hoidon aikana. Siksi varovaisuus on suositeltavaa autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos potilailla ilmenee väsymystä, heidän täytyy välttää mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin ilmoitetut nevirapiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset kaikissa kliinisissä tutkimuksissa olivat ihottuma, allergiset reaktiot, hepatiitti, epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, uupumus, kuume, päänsärky ja lihassärky.

Markkinoille tulon jälkeen saatu kokemus on osoittanut, että vakavimmat haittavaikutukset ovat Stevens-Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi, vakava maksatulehdus/maksan vajaatoiminta sekä lääkereaktio, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet, joille on ominaista ihottuma ja yleisoireina kuume, nivelkiput, lihaskivut ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten maksatulehdus, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten vajaatoiminta. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia, joilla saattaa olla syy-yhteys nevirapiinin antoon, on raportoitu. Arvioidut esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista koottuihin tietoihin haittavaikutuksista, joiden arvioitiin liittyvän nevirapiinihoitoon.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Veri ja imukudos

| | |
|-------------------|-------------------|
| Yleiset | granulosityopenia |
| Melko harvinaiset | anemia |

Immuunijärjestelmä

| | |
|-------------------|--|
| Yleiset | yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, angioedeema, urtikaria mukaan lukien) |
| Melko harvinaiset | anafylaktinen reaktio |
| Harvinaiset | lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita |

Hermosto

| | |
|---------|-----------|
| Yleiset | päänsärky |
|---------|-----------|

Ruoansulatuselimistö

| | |
|---------|--|
| Yleiset | pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli |
|---------|--|

Maksa ja sappi

| | |
|--|--|
| Yleiset | hepatiitti (vaikea-asteinen ja henkeä uhkaava maksatoksisuus mukaan lukien) (1,9 %) |
| Melko harvinaiset | keltaisuus |
| Harvinaiset | fulminantti hepatiitti (joka saattaa johtaa kuolemaan) |
| <i>Iho ja ihonalainen kudokset</i> | |
| Hyvin yleiset | ihottuma (12,5 %) |
| Melko harvinaiset | Stevens-Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (joka saattaa johtaa kuolemaan) (0,2 %), angioedeema, nokkosihottuma |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | |
| Melko harvinaiset | nivelkipu, lihaskipu |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | |
| Yleiset | kuume, uupumus |
| <i>Tutkimukset</i> | |
| Yleiset | epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa (suurentuneet alaniiniaminotransferaasiarvot, suurentuneet transaminaasiarvot, suurentuneet aspartaattiaminotransferaasiarvot, suurentuneet gammaglutamyyliitransferaasiarvot, suurentuneet maksaentsyymiarvot, hypertransaminasemia) |
| Melko harvinaiset | veren fosforipitoisuus alentunut; kohonnut verenpaine |

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Tutkimuksessa 1100.1090, josta saatiin suurin osa (n=28) haittavaikutuksista, lumelääkettä saaneilla potilailla esiintyi useammin granulosityopeniaa (3,3 %) kuin nevirapiinia saaneilla potilailla (2,5 %).

Anafylaktinen reaktio tunnistettiin markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa, mutta niitä ei havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nevirapiinia saaneiden potilaiden kokonaismäärään perustuvasta tilastollisesta laskelmasta (n=2718).

Alentunutta veren fosforipitoisuutta ja koholla olevaa verenpainetta oli havaittavissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin lisäksi tenofoviiria/emtrisitabiinia.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: haimatulehdus, perifeerinen neuropatia ja trombositopenia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun nevirapiinia käytetään yhdessä muiden aineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä haittavaikutukset liittyisivät nevirapiinihoitoon. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta-oireyhtymää on raportoitu harvoin.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoiton aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudokset

Nevirapiinin yleisin haittavaikutus on ihottuma, jota ilmeni 12,5 %:lla potilaista käytettäessä yhdistelmähoitoa kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Vartalolla, kasvoissa ja raajoissa esiintyy makulopapulaarisena, kutiavana tai kutiamattomana, punoittavana kylvönä näppylöitä. Yliherkkyyttä (anafylaktisia reaktioita), angioedeemaa ja nokkosihottumaa) on raportoitu. Ihottumat esiintyvät yksinään tai yhdessä lääkereaktiona kanssa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, joille on ominaista ihottuma, yleisoireina kuume, nivelkipu, lihaskipu ja imusolmukkeiden suurentuminen sekä sisäelimiin liittyviä löydöksiä, kuten maksatulehdus, eosinofilia, granulosityopenia ja munuaisten toimintahäiriö.

Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita on esiintynyt nevirapiinilla hoidetuilla potilailla, mukaan luettuna Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Kuolemaan johtaneita Stevens-Johnsonin syndroomatapauksia, toksisia epidermaalisia nekrolyysitapauksia ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, on raportoitu. Suurin osa vaikeista ihottumista ilmaantui ensimmäisen 6 viikon aikana. Jotkut näistä vaativat sairaalahoitoa ja yksi potilas tarvitsi kirurgista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Maksa-sappi

Useimmin havaitut poikkeavuudet laboratoriotesteissä ovat kohonneet arvot maksan toimintakokeissa, mukaan lukien ALAT, ASAT, S-GT, kokonaisbilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Oireeton S-GT:n tason nousu on yleisin. Keltaisuutta on raportoitu. Hepatiittitapauksia (vakava ja henkeä uhkaava maksatoksisuus, mukaan luettuna äkillinen ja voimakasoireinen kuolemaan johtava hepatiitti) on raportoitu nevirapiinilla hoidetuilla potilailla. Vakavan maksahaittatapahtuman paras ennustaja oli kohonneet arvot maksan toimintakokeissa lähtötasolla. Ensimmäiset 18 viikkoa on kriittinen ajanjakso, jolloin vaaditaan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen 361 lapsipotilaan, joista suurin osa sai yhdistelmähoitoa tsidovudiinin ja/tai didanosiniin kanssa, hoidosta saadun kokemuksen perusteella nevirapiinihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittavaikutukset. Granulosityopeniaa todettiin yleisemmin lapsilla. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ACTG 180) lääkevalmisteesta johtuvaksi arvioitua granulosityopeniaa esiintyi 5/37 (13,5 %) potilaassa. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa ACTG 245-tutkimuksessa vakavan lääkevalmisteesta johtuvan granulosityopenian esiintyvyys oli 5/305 (1,6 %). Tässä ryhmässä on raportoitu yksittäisiä Stevens-Johnsonin syndroomatapauksia ja Stevens-Johnson/toksinen epidermaalinen nekrolyysi välimuoto-oireyhtymätapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Nevirapiinin yliannokseen ei ole antidootia. Nevirapiinin yliannostustapauksia on raportoitu, annokset vaihtelivat 800-6000 mg vuorokaudessa aina 15 vrk:n ajan. Potilailla esiintyi turvotusta, kyhmyruusua, väsymystä, kuumetta, päänsärkyä, unettomuutta, pahoinvointia, keuhkoinfiltraatteja, ihottumaa, huimausta, oksentelua, transaminaasiarvojen kohoamista ja painon alenemista. Kaikki nämä oireet väistyivät, kun nevirapiinin anto keskeytettiin.

Pediatriiset potilaat

Eräällä vastasyntyneellä on raportoitu erittäin suuri tahaton yliannostus. Suun kautta annettu annos oli 40-kertainen suositusannokseen 2 mg/kg/vrk nähden. Lapsella havaittiin lievää isoitunutta neutropeniaa ja hyperlaktatemiaa, jotka hävisivät viikon kuluessa ilman hoitoa eikä kliinisiä komplikaatioita ilmaantunut. Lapsen kehitys oli vuotta myöhemmin edelleen normaali.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymin estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi J05AG01.

Vaikutusmekanismi

Nevirapiini on HIV-1:n ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä. Nevirapiini on ei-kilpaileva HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin estäjä, mutta se ei biologisesti merkittävästi estä HIV-2 käänteiskopioijaentsyymiä tai eukaryootisia DNA polymeraaseja α , β , γ , tai δ .

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Nevirapiinin keskimääräinen EC₅₀-arvo (50 % estävä pitoisuus) ryhmäpaneelin M HIV-1 isolaattien tyyppinä A, B, C, D, F, G ja H ja kiertäviä rekombinanttimuotoja (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG ja CRF12_BF vastaan ihmisen alkion munuaisten 293 -soluissa oli 63 nM. Paneelissa, jossa oli 2923 vallitsevasti alatyypiltään B HIV-1 isolaattia, keskimääräinen EC₅₀-arvo oli 90 nM. Samanlaisia EC₅₀-arvoja saadaan, kun nevirapiinin antiviraalista aktiivisuutta mitataan perifeerisillä veren mononukleaarisolulla, monosyyteistä johdetuilla makrofageilla ja lymfoblastoidisilla solulinjoilla. Nevirapiinilla ei ollut antiviraalista vaikutusta soluviljelmässä ryhmän O HIV-1 ja HIV-2 -isolaatteja vastaan.

Nevirapiini yhdessä efavirentsin kanssa osoitti voimakasta antagonistista anti-HIV-1 vaikutusta *in vitro* (ks. kohta 4.5) ja sillä oli additiivisesta antagonistiseen vaikutusta proteaasin estäjä ritonaviiriin tai fuusionestäjä enfuvirtidin kanssa. Nevirapiini osoitti additiivisesta synergistiseen anti-HIV-1 vaikutusta yhdessä proteaasinestäjien amprenaviiriin, atatsanaviiriin, indinaviiriin, lopinaviiriin, sakinaviiriin ja tipranaviiriin sekä nukleosidianalogien abakaviiriin, didanosiniin, emitrisitabiiniin, lamivudiiniin, stavudiiniin, tenofoviiriin ja tsidovudiiniin kanssa. Anti-HBV lääkevalmiste adefoviiri ja anti-HCV lääkevalmiste ribaviriini antagonisoivat nevirapiinin anti-HIV-1 -vaikutusta *in vitro*.

Resistenssi

HIV-1 isolaatteja, joiden herkkyys nevirapiinille on pienentynyt (100 - 250-kertaisesti), tavataan soluviljelmissä. Genotyypin tutkimuksessa todettiin mutaatioita HIV-1 RT geenissä Y181C ja/tai V106A riippuen viruskannasta ja käytetystä solulinjasta. Nevirapiiniresistenssin ilmaantumiseen kuluva aika soluviljelmässä ei muuttunut, kun valikoimassa oli nevirapiini yhdistettynä useiden muiden ei-nukleosidianalogien kanssa.

Genotyypin tutkimus isolaateissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä ja saivat nevirapiinia kerran vuorokaudessa (n=25) tai kaksi kertaa vuorokaudessa (n=46) yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa 48 viikon ajan ja joiden viraalinen hoito epäonnistui (n=71), osoitti, että 8/25 ja 23/46 potilaalla oli isolaatti, jossa oli yksi tai useampi seuraavista ei-nukleosisanalogi resistenssiin liittyvistä substituutioista: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

Ristiresistenssi

Ei-nukleosidianalogeille ristiresistenttien HIV-kantojen nopea ilmeneminen on havaittu *in vitro* tutkimuksissa. Ristiresistenssi delavirdiinille ja efavirensille on odotettavissa nevirapiinihoidon virologisen epäonnistumisen jälkeen. Riippuen resistenssitestin tuloksista etraviriinia sisältävää hoitoa voidaan käyttää tämän jälkeen. Ristiresistenssi nevirapiinin ja joko HIV-proteaasineistäjien, HIV-integraasineistäjien tai HIV-fuusionestäjien välillä on epätodennäköistä, koska lääkeaineilla on eri kohde-entsyymit. Samaten mahdollisuudet ristiresistenssiin nevirapiinin ja NRTI:n välillä ovat vähäisiä, koska molekyylit sitoutuvat eri kohtiin käänteiskopioijaentsyymissä.

Kliiniset tulokset

Nevirapiinia on tutkittu aikaisemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla.

Tutkimukset potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkettä

2NN tutkimus

Kaksois- ei-nukleosidirakenteinen tutkimus 2 NN oli satunnaistettu, avoin prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa vertailtiin ei-nukleosidianlogeja nevirapiinia, efavirensia ja molempia lääkevalmisteita yhdessä annettuna.

1216 potilaalle, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalilääkehoitoa ja joiden HIV-1 RNA -pitoisuus plasmassa oli lähtötilanteessa yli 5000 kopiota/ml, annettiin joko nevirapiinia 400 mg kerran vuorokaudessa, nevirapiinia 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, efavirensia 600 mg kerran vuorokaudessa tai nevirapiinia (400 mg) ja efavirensia (800 mg) kerran vuorokaudessa sekä stavudiinia ja lamivudiinia 48 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli hoidon epäonnistuminen, joka määritettiin seuraavasti: pienempi kuin 1 log₁₀ lasku HIV-1 RNA-pitoisuudessa plasmassa 12 ensimmäisen viikon aikana tai viikosta 24 eteenpäin kaksi peräkkäistä mittausta, joissa yli 50 kopiota/ml, tai taudin.

Mediaani-ikä oli 34 vuotta ja noin 64 % potilaista oli miehiä, mediaani CD4-solujen lukumäärä oli 170 ja 190 solua / mm³ potilasryhmissä, jotka saivat nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa tai vastaavasti efavirensia. Hoitoryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja demografisissa tai lähtötilanteen ominaisuuksissa.

Ennalta määritelty ensisijainen tehovertailu tehtiin nevirapiinin kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin hoitoryhmien välillä.

Nevirapiinihoito kahdesti vuorokaudessa ja efavirensihoito eivät eronnet merkittävästi tehon suhteen (p= 0,091) hoidon epäonnistumisella tai minkään hoidon osatekijän epäonnistumisella, mukaan lukien virologinen epäonnistuminen, mitatuuna.

Nevirapiinin (400 mg) + efavirensin (800 mg) samanaikaiseen käyttöön liittyi eniten kliinisiä haittavaikutuksia ja hoidon epäonnistumisia (53,1 %). Tätä hoitoa ei suositella, koska nevirapiinin ja efavirensin käyttö yhdessä ei tuonut lisätehoa ja aiheutti enemmän haittavaikutuksia kuin kumpikin lääkevalmiste erikseen käytettynä.

Kahdellakymmenellä prosentilla nevirapiinia saaneista ja 18 %:lla efavirensiä saaneista potilaista oli ainakin yksi tason 3 tai 4 kliininen haittavaikutus. Kliiniseksi haittavaikutukseksi raportoitu kliininen hepatiitti ilmaantui kymmenelle (2,6 %) nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneelle potilaalle ja kahdelle (0,5 %) efavirensia saaneelle potilaalle. Niiden potilaiden osuus, joilla oli ainakin yksi maksaan liittyvä tason 3 tai 4 toksisuuslöydös laboratoriotestissä oli 8,3 % nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneilla ja 4,5 % efavirensia saaneilla. Näistä potilaista nevirapiinia kahdesti vuorokaudessa saaneista potilaista 6,7 %:lle ilmaantui lisäksi hepatiitti B ja 20,0 %:lle hepatiitti C. Efavirensia saaneista potilaista hepatiitti B ilmaantui 5,6 %:lle ja hepatiitti C 11,1 %:lle.

2NN kolmen vuoden seurantatutkimus

Tämä on retrospektiivinen monikeskustutkimus, jossa vertaillaan nevirapiinin ja efavirentsin antiviraalista tehoa 3 vuoden aikana yhdessä stavudiinin ja lamivudiinin kanssa 2NN-potilailla viikosta 49 viikkoon 144. Potilaita, jotka osallistuivat 2NN-tutkimukseen ja olivat vielä aktiivisessa seurannassa viikolla 48, kun tutkimus lopetettiin ja joita yhä hoidettiin tutkimuslinikassa, pyydettiin osallistumaan tähän tutkimukseen. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla hoito epäonnistui) ja toissijaiset päätetapahtumat ja myös muu lääkitys olivat samanlaiset kuin alkuperäisessä 2NN-tutkimuksessa.

Tässä tutkimuksessa dokumentoitiin pysyvä vaste nevirapiinille vähintään 3 vuoden ajaksi ja Nevirapiinin, 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja efavirentsin välillä todettiin samanarvoisuus 10 % rajojen sisällä hoidon epäonnistumisen osalta. Ensisijaisessa ($p = 0.92$) eikä toissijaisessa päätetapahtumassa ollut tilastollisesti merkittävää eroa efavirentsin ja nevirapiinin 200 mg kahdesti vuorokaudessa välillä.

Aikaisemmin läikehoitoa saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset

NEFA-tutkimus

NEFA-tutkimus on kontrolloitu prospektiivinen satunnaistettu tutkimus, jossa arvioitiin hoitovaihtoehtoja potilaille, joilla viruskuorma oli mittauskynnyksen alapuolella ja jotka vaihtoivat proteaasin estäjään perustuvasta hoidosta joko nevirapiiniin, efavirentsiin tai abakaviiriin.

Tutkimukseen satunnaistettiin 460 aikuista, jotka käyttivät kahta nukleosidianalogia ja ainakin yhtä proteaasine stäjää ja joiden HIV-1 RNA -pitoisuus plasmassa oli ollut alle 200 kopiota/ml ainakin edeltävien kuuden kuukauden ajan ennen proteaasin estäjän vaihtoa nevirapiiniin (155 potilasta), efavirentsiin (156) tai abakaviiriin (149).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema, taudin eteneminen AIDS:ksi tai HIV-1 RNA -pitoisuuden nousu vähintään yli 200 kopiaan/ml.

12 kuukauden kohdalla Kaplan-Meier estimaatit päätetapahtuman saavuttamisen todennäköisyydestä olivat 10 % nevirapiiniryhmässä, 6 % efavirentsiiryhmässä ja 13 % abakaviiriryhmässä ($P=0.10$ intention-to-treat -analyysin mukaan).

Haittavaikutusten kokonaisuintyvyyks oli huomattavasti alhaisempaa abakaviiriryhmässä (61 potilasta tai 41 %) verrattuna nevirapiiniryhmään (83 potilasta tai 54 %) tai efavirentsiiryhmään (89 potilasta tai 57 %). Huomattavasti pienempi osa abakaviiriryhmän potilaista (9 potilasta tai 6 %) verrattuna nevirapiiniryhmän (26 potilasta tai 17 %) tai efavirentsiiryhmän (27 potilasta tai 17 %) potilaisiin keskeytti läikevalmisteen haittavaikutusten takia.

Perinataali tartunta

Nevirapine Tevan käyttöä suhteessa perinataaliin tartuntaan on selvitetty useissa tutkimuksissa, etenkin HIVNET 012 -tutkimuksessa. Tämä tutkimus osoitti merkitsevän vähennyksen tartunnassa annettaessa nevirapiinia kerta-annoksena Nevirapine Teva-ryhmässä (13,1 % ($n = 310$)) ultralyhyeen tsidovudiinihoitoon verrattuna (25,1 % ($n=308$), $p = 0.00063$). Nevirapine Teva-monoterapiaan on liittynyt NNRTI-resistenssin kehittyminen. Jos nevirapiinia annetaan äideille ja vastasyntyneille kerta-annoksena, nevirapiinia sisältävän HIV-hoidon teho saattaa laskea, jos HIV-hoito aloitetaan näillä potilailla myöhemmin ja kerta-annoshoidon saamisesta on kulunut kuusi kuukautta tai vähemmän. Muiden antiretroviraalisten valmisteiden yhdistäminen nevirapiinin kerta-annokseen vaimentaa nevirapiiniresistenssin esilletuloa. Silloin kun muita antiretroviraalisia läikeineita on saatavilla, kerta-annoksena annettava Nevirapine Teva pitäisi yhdistää muihin tehokkaisiin antiretroviraalisiin läikeisiin, kuten kansainvälisesti tunnustetuissa ohjeissa on suositeltu.

Näiden tulosten kliinistä merkitystä eurooppalaisessa väestössä ei ole osoitettu. Lisäksi jos nevirapiinia annetaan kerta-annoksena HIV-1 infektion vertikaalisen tartunnan estoon, ei maksatoksisuuden riskiä äidille ja lapselle voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Tulokset etelä-afrikkalaisen tutkimuksen BI 1100.1368 48 viikon analyysistä vahvistavat, että 4/7 mg/kg ja 150 mg/m² nevirapiiniannosryhmät olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita hoidettaessa lapsipotilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Huomattava paraneminen CD4+-solujen osuudessa havaittiin 48 viikon kohdalla molemmissa annosryhmissä. Molemmat annokset alensivat tehokkaasti viruskuormaa. Tässä 48 viikon tutkimuksessa ei kummassakaan ryhmässä todettu odottamattomia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-1 infektoituneilla aikuisilla nevirapiini imeytyy hyvin (> 90 %) suun kautta annettuna. Kahdellatoista terveellä aikuisella nevirapiinin kerta-annoksen hyötyosuus oli 93 ± 9 % (keskihajonta) 50 mg tabletilla ja 91 ± 8 % oraaliliuoksella. Käytettäessä 200 mg kerta-annosta nevirapiinin huippupitoisuus plasmassa oli $2 \pm 0,4$ µg/ml (7,5 µM) 4 tunnissa. Toistuvasti annosteltuna nevirapiinin huippupitoisuudet lisääntyivät lineaarisesti annosalueella 200–400 mg vuorokaudessa. Kirjallisuudessa raportoidut 20 HIV-infektoituneen potilaan tiedot viittaavat siihen, että vakaan tilan huippupitoisuus on 5,74 µg/ml (5,00–7,44), pienin pitoisuus 3,73 µg/ml (3,20–5,08) ja AUC 109 h*µg/ml (96,0–143,5) potilailla, jotka saivat nevirapiinia 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Muu julkaistu tieto tukee tätä päätelmää. Pitkäaikaisteho on todennäköisin potilailla, joilla nevirapiinin pienimmät pitoisuudet ovat yli 3,5 µg/ml.

Jakautuminen: Nevirapiini on rasvaliukoinen ja fysiologisessa pH:ssa se on pääasiallisesti ionisoitumattomassa muodossa. Käytettäessä laskimonsisäistä annostelua terveillä aikuisilla, nevirapiinin jakaantumistilavuus (Vd) oli $1,21 \pm 0,09$ l/kg viitaten siihen, että nevirapiini jakaantuu ihmisissä laajasti kudoksiin. Nevirapiini läpäisee helposti istukan ja erittyy äidinmaitoon. Nevirapiinista on sitoutuneena n. 60 % plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 1-10 µg/ml. Nevirapiinin pitoisuudet ihmisellä aivo-selkäydinnesteessä (n = 6) olivat 45 % (± 5 %) plasman pitoisuuksista; tämä suhde on lähes yhtä suuri plasman proteiineihin sitoutumattoman osan kanssa.

Biotransformaatio ja eliminaatio: *In vivo* tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että nevirapiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n kautta useiksi hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi. *In vitro* tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että nevirapiinin oksidatiivinen metabolia välittyy pääasiallisesti CYP3A-isoentsyymien kautta, vaikka vähäistä metaboliaa saattaa tapahtua muiden isoentsyymien kautta. Erityistutkimuksessa vakaassa tilassa annettiin kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle nevirapiinia 200 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen jälkeen yksi yksittäinen 50 mg:n annos radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C- nevirapiinia, josta jäljitettiin $91,4 \pm 10,5$ %. Virtsaan erittyi $81,3 \pm 11,1$ % ja ulosteisiin $10,1 \pm 1,5$ %. Enemmän kuin 80 % virtsan radioaktiivisuudesta oli peräisin hydroksyloituneiden metaboliittien glukuronidikonjugaateista. Näin sytokromi P450 metabolia, glukuronidikonjugaatio ja glukuronidimetaboliittien erittyminen virtsaan osoittautuvat nevirapiinin metaboloitumisen ja eliminaation ensisijaiseksi reitiksi ihmisillä. Vain pieni osa (< 5 %) virtsan radioaktiivisuudesta oli kanta-ainetta (< 3 % kokonaisannoksesta), joten erittymisellä muuttumattomana virtsaan on vain vähäinen merkitys nevirapiinin eliminaatiossa.

Nevirapiini indusoi maksan sytokromi P450 järjestelmän entsyymejä. Kun siirrytään kerta-annoksesta annostukseen 200–400 mg/päivä kahden-neljän viikon ajaksi, suun kautta otetun nevirapiinin puhdistuma kasvaa n. 1,5–2-kertaiseksi oman metabolian induktion vuoksi. Induktiosta seuraa myös, että nevirapiinin terminaalifaasin puoliintumisaika plasmassa pienenee n. 45 tunnista (yksittäinen annos) n. 25–30 tuntiin käytettäessä jatkuvaa 200–400 mg vuorokausiannosta

Erityisryhmät:

Munuaisten toimintahäiriö: Nevirapiinin kerta-annoksen kinetiikkaa on verrattu 23 potilaalla, joilla oli joko lievä (glomerulussuodosnopeus ≥ 50 ml/min, mutta alle 80 ml/min), kohtalainen (glomerulussuodosnopeus ≥ 30 ml/min, mutta alle 50 ml/min) tai vaikea (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, sekä 8 potilaalla, joilla munuaisten toiminta oli normaali (glomerulussuodosnopeus > 80 ml/min). Munuaisten toimintahäiriö (lievä, kohtalainen tai vaikea) ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia nevirapiinin farmakokinetiikassa. Loppuvaiheen munuaissairautta

sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla havaittiin kuitenkin 43,5 %:n pieneneminen nevirapiinin AUC:ssa viikon kestävän altistuksen aikana. Nevirapiinin hydroksimetaboliittien kumuloitumista plasmaan havaittiin myös. Tulokset viittaavat siihen, että nevirapiinihoidon täydentäminen 200 mg:n nevirapiinin lisäannoksella aina dialyysihoidon jälkeen auttaisi kompensoimaan dialyysin vaikutuksia nevirapiinin puhdistumaan. Muutoin potilaiden, joiden glomerulussuodosnopeus on ≥ 20 ml/min, nevirapiinin annosta ei tarvitse säätää.

Maksan toimintahäiriö: Tehtiin vakaan tilan tutkimus, jossa verrattiin 46 potilasta, joilla oli lievä (n=17; Ishak-pisteet 1-2), kohtalainen (n=20; Ishak-pisteet 3-4), tai vaikea (n=9; Ishak-pisteet 5-6, Child-Pugh luokka A 8 potilaalla, yhdellä potilaalla Child-Pugh pisteet eivät sovellettavissa) maksafibroosi, jota käytettiin maksan toimintahäiriön mittarina.

Tutkitut potilaat saivat 200 mg nevirapiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa kahdesti päivässä vähintään 6 viikkoa ennen farmakokineettistä näytteenottoa. Hoidon mediaanikesto oli 3,4 vuotta. Tässä tutkimuksessa ei nevirapiinin eikä sen viiden oksidatiivisen metaboliitin moniannostelun farmakokineettinen luonne muuttunut.

Kuitenkin noin 15 prosentilla potilaista, joilla oli maksafibroosi, nevirapiinin matalimmat (trough) pitoisuudet olivat yli 9 000 ng/ml (kaksinkertaiset verrattuna tavalliseen keskimääräiseen matalimpaan pitoisuuteen). Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriö, pitäisi tarkkailla huolellisesti, jotta lääkevalmisteen aiheuttama toksisuus havaitaan.

200 mg nevirapiinikerta-annoksen farmakokineettisessä tutkimuksessa HIV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (Child-Pugh luokka A, n=6; Child-Pugh luokka B, n=4), nevirapiinin AUC:n merkittävää nousua havaittiin yhdellä Child-Pugh luokan B potilaalla, jolla oli askites. Tämä viittaa siihen, että potilailla, joilla on heikentyvä maksan toiminta ja askites, saattaa olla riski nevirapiinin kertymiselle systeemiseen verenkiertoon. Koska nevirapiini indusoi omaa metaboliaansa moniannostelussa, tämä kerta-annostutkimus ei välttämättä kuvasta maksan toimintahäiriön vaikutusta moniannostelun farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli ja ikäkkäät potilaat

Monikansallisessa 2NN tutkimuksessa tehtiin 1077 potilaan farmakokineettinen populaatioalatutkimus, jossa 391 potilaista oli naisia. Naispuolisilla potilailla nevirapiinin puhdistuma oli 13,8 % pienempi kuin miespotilailla. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Koska paino tai painoindeksi ei vaikuttanut nevirapiinin puhdistumaan, sukupuolen vaikutusta ei voi selittää kehon koolla. Iällä (19–68 vuotta) tai syntyperällä (mustat, eteläamerikkalaiset ja valkoihoiset) ei ole vaikutusta nevirapiinin farmakokinetiikkaan HIV-1 infektoituneilla aikuisilla. Nevirapiinia ei ole erityisesti tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriiset potilaat

Nevirapiinin farmakokinetiikkaa koskevia tietoja on saatu kahdesta päälähteestä: 48 viikon tutkimuksesta lapsipotilailla Etelä-Afrikassa (BI 1100.1368), jossa oli mukana 123 HIV-1-positiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen, ja yhdistetystä analyysistä viidestä PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group)-protokollasta, joka käsitti 495 potilasta iältään 14 päivää - 19 vuotta.

Tiheän näytteenoton ryhmässä 33 potilaan (ikä 0,77–13,7 vuotta) farmakokineettiset tiedot osoittivat, että nevirapiinin puhdistuma lisääntyy iän myötä tavalla joka on suhteessa kehon pinta-alan kasvuun. Annettaessa nevirapiinia 150 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa (kahden viikon aloitusjakson 150 mg/m^2 kerran päivässä jälkeen) saatiin nevirapiinin jäännöspitoisuuden geometriseksi keskiarvoksi tai keskiarvoksi 4–6 $\mu\text{g/ml}$ (johon pyrittiin aikuisista saatujen tietojen perusteella). Lisäksi havaitut nevirapiinin jäännöspitoisuudet olivat keskenään vertailukelpoisia molemmilla tavoilla mitattuna.

Yhdistetty analyysi PACTG (Paediatric AIDS Clinical Trials Group) -protokollista 245, 356, 366, 377 ja 403 mahdollistivat näissä tutkimuksissa olleiden alle 3 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden (n=17) arvioinnin. Havaitut plasman nevirapiinipitoisuudet olivat aikuisilla ja muilla lapsipotilailla havaittujen

pitoisuuksien vaihtelualueella, mutta vaihtelu potilaiden välillä oli suurempaa, etenkin toisen ikäkuukauden aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, lukuun ottamatta kliinisissä tutkimuksissa havaittuja seikkoja. Karsinogeenisuustutkimuksissa nevirapiini aiheutti maksan kasvaimia rotilla ja hiirillä. Nämä löydökset johtuvat erittäin todennäköisesti nevirapiinin voimakkaasta maksaentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta eikä sen genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosi (monohydraattina)
Povidoni K25
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyypä A)
Kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoöt)

Hoidon aloituspakkaus

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PE/PVdC/alumiiniläpipainopakkaus tai OPA/Alu/PVC/alumiiniläpipainopakkaus. Kotelossa on 14 tablettia (kalenteripakkaus).

Ylläpito hoidossa käytettävät pakkaukset

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PE/PVdC/alumiiniläpipainopakkaus tai OPA/Alu/PVC/alumiiniläpipainopakkaus. Kotelossa on 60 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai -jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/598/001-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. marraskuu 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. elokuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nevirapine Teva 200 mg tabletit
nevirapiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg nevirapiinia (vedetöntä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (lisätietoja pakkausselosteessa).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
60 tablettia
120 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nevirapine Teva 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nevirapine Teva 200 mg tabl.
nevirapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nevirapine Teva 200 mg tabl.
nevirapiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Nevirapine Teva 200 mg tabletit nevirapiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tassa pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nevirapine Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nevirapine Tevaa
3. Miten Nevirapine Tevaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nevirapine Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nevirapine Teva on ja mihin sitä käytetään

Nevirapine Teva kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään, ja sitä käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon.

Lääkkeesi vaikuttava aine on nimeltään nevirapiini. Nevirapiini kuuluu HIV lääkeaineluokkaan nimeltä ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyyminestäjät (NNRTI:t).

Käänteiskopioijaentsyymi on entsyymi, jota HI-virus tarvitsee voidakseen jakautua. Nevirapiini estää käänteiskopioijaentsyymiä toimimasta. Estämällä sen toimintaa Nevirapine Teva auttaa hillitsemään HIV-1 –infektiota.

Nevirapine Teva on tarkoitettu kaikenikäisten HIV-1-infektioituneiden aikuisten, nuorten ja lasten hoitoon. Sinun pitää ottaa Nevirapine Teva-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Lääkärisi suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Huomioi, että jos Nevirapine Teva on määrätty lapsellesi, kaikki tässä pakkausselosteessa oleva tieto on osoitettu lapsellesi (lue tässä tapauksessa “sinä” sijasta “lapsesi”).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nevirapine Tevaa

Älä käytä Nevirapine Tevaa

- jos olet allerginen nevirapiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet ottanut Nevirapine Teva-valmistetta aikaisemmin ja joutunut keskeyttämään hoidon, koska sinulle tuli:
 - vaikea ihottuma
 - ihottuma, johon liittyi muita oireita, esim.:
 - kuume
 - rakkulat
 - suun haavat
 - silmätulehdus
 - kasvojen turvotus
 - yleinen turvotus

- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- yleinen sairauden tunne
- vatsakipu
- yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos olet aikaisemmin joutunut keskeyttämään Nevirapine Teva-hoidon, koska maksasi toiminnassa on ollut muutoksia
- jos käytät mäkiuima-rohdosta (*Hypericum perforatum*) sisältäviä lääkkeitä. Tämä rohdos saattaa estää Nevirapine Teva-valmisteen vaikutuksen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nevirapine Tevaa. Hoidon ensimmäisten 18 viikon aikana on erittäin tärkeää, että sinä ja lääkärisi tarkkailette merkkejä maksa- tai ihoreaktioista. Nämä saattavat muuttua vaikeiksi ja jopa henkeä uhkaaviksi. Näiden reaktioiden riski on suurin 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos sinulle tulee vaikeaa ihottumaa tai yliherkkyyttä (allerginen reaktio, joka voi esiintyä ihottumana), johon liittyy muita haittavaikutuksia kuten

- kuume,
- rakkulat,
- suun haavat,
- silmätulehdus,
- kasvojen turvotus,
- yleinen turvotus,
- hengenahdistus,
- lihas- tai nivelkipu,
- yleinen sairauden tunne,
- tai vatsakipu

SINUN PITÄÄ KESKEYTTÄÄ NEVIRAPINE TEVAN KÄYTTÖ JA OTTAA YHTEYTTÄ lääkäriisi VÄLITTÖMÄSTI, koska oireet saattavat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Jos sinulla on milloin tahansa lieviäkin ihottumaoireita, joihin ei liity muita oireita, ilmoita välittömästi lääkäriillesi, joka neuvoo pitääkö sinun lopettaa Nevirapine Tevan käyttö.

Jos sinulle tulee oireita, jotka viittaavat maksavaurioon, kuten

- ruokahaluttomuus,
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- ihon keltaisuus,
- vatsakipu

sinun pitää keskeyttää Nevirapine Tevan käyttö ja ottaa yhteyttä lääkäriisi välittömästi.

Jos sinulle kehittyy vakava maksa-, iho- tai yliherkkyysoireet Nevirapine Tevan käytön aikana, ÄLÄ KOSKAAN OTA Nevirapine Tevaa uudelleen neuvottelematta siitä lääkärisi kanssa. Sinun täytyy ottaa Nevirapine Teva -annos niin kuin lääkärisi on määrännyt. Tämä on erityisen tärkeää ensimmäisten 14 päivän aikana (katso lisätietoja kohdasta ”Miten Nevirapine Teva käytetään”).

Seuraavilla potilailla on suurentunut riski saada maksaongelmia:

- naiset
- potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti
- potilaat, joilla on epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa
- aiemmin hoitamattomat potilaat, joilla CD4-solujen määrä on korkeampi Nevirapine Teva -hoitoa aloitettaessa (naisilla yli 250 solua/mm³, miehillä yli 400 solua/mm³)
- aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joiden plasmassa on HIV-1-viruskuorma havaittavissa ja joiden CD4-solujen määrä on korkeampi Nevirapine Teva -hoitoa aloitettaessa (naisilla yli 250 solua/mm³, miehillä yli 400 solua/mm³).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio (AIDS:in seurannaistauti), voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä kehon rasvakudoksen muutoksia. Ota yhteys lääkäriin, jos huomaat tällaisia muutoksia. (ks. kohta 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”).

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luusairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunijärjestelmän heikkous ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Ilmoita lääkäriillesi, jos otat nevirapiinia ja tsidovudiinia samanaikaisesti, koska hänen pitää kenties tarkistaa veresi valkosoluarvot.

Älä ota Nevirapine Teva-valmistetta altistuttuasi HIV:lle ellei lääkäri ole todennut sinulla HIV:tä ja neuvonut sinua tekemään niin. Nevirapine Teva ei paranna HIV-infektiota. Näin ollen saatat edelleen saada siihen liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Sen vuoksi sinun täytyy pysyä säännöllisesti yhteydessä lääkäriisi Nevirapine Teva -hoidon aikana. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Nevirapine Teva -valmisteeseen liittyvää ihottumaa ei pidä hoitaa prednisonilla.

Jos käytät suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita (esim. ”e-pillereitä”) tai muita hormonaalisia ehkäisy menetelmiä Nevirapine Teva -hoidon aikana, sinun tulee käyttää lisäksi suojaavaa ehkäisykeinoja (esim. kondomeja) estääksesi raskaaksi tulemisen tai HIV:n tarttumisen muihin. Jos saat vaihdevuosien jälkeistä hormonihoidoa, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos parhaillaan käytät tai sinulle on määrätty rifampisiinia tuberkuloosin hoitoon, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä Nevirapine Teva -valmisteen kanssa.

Lapset ja nuoret

Nevirapine Teva tabletteja voivat käyttää

- 16-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset
- alle 16-vuotiaat lapset, jotka:
 - painavat vähintään 50 kg
 - tai joiden kehon pinta-ala on yli 1,25 neliometriä.

Alle 16-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähemmän kuin 50 kg tai joiden kehon pinta-ala on alle 1,25 m² on saatavilla muita oraalisia nevirapine lääkemuoja, joita tulisi käyttää mahdollisuuksien mukaan.

Muut lääkevalmisteet ja Nevirapine Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Kerro lääkärillesi kaikista mahdollisista lääkehoidoistasi ennen kuin aloitat Nevirapine Tevan käytön. Lääkäri saattaa joutua seuraamaan muiden käyttämiesi lääkkeiden tehon säilymistä ja mahdollisesti säätämään niiden annostusta. Sinun tulee huolellisesti lukea kaikkien niiden muiden HIV-lääkkeiden pakkauselosteet, joita käytät Nevirapine Tevan kanssa.

Erityisen tärkeää on, että kerrot lääkärillesi jos otat tai olet hiljattain ottanut seuraavia lääkkeitä:

- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, lääke masennuksen hoitoon)
- rifampisiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- rifabutiini (lääke tuberkuloosin hoitoon)
- makrolidit, esim. klaritromysiini (lääke bakteeri-infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- metadoni (lääke opiaattiriippuvuuden hoitoon)
- varfariini (lääke vähentämään veren hyytymistä)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esim. e-pilleri)
- atatsanaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- lopinaviiri/ritonaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- fosamprenaviiri (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- efavirensi (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- etraviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- rilpiviriini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- delavirdiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- tsidovudiini (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke)
- bosepreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- telapreviiri (C-hepatiitin hoitoon tarkoitettu lääke)
- elvitegraviiri/kobisistaatti (toinen HIV:n hoitoon tarkoitettu lääke).

Lääkärisi seuraa huolellisesti Nevirapine Tevan ja näiden lääkkeiden vaikutusta, jos käytät niitä samanaikaisesti.

Jos saat dialyysihoitoa, lääkärisi voi harkita Nevirapine Tevan annoksen säätämistä. Tämä johtuu siitä, että Nevirapine Teva voi osittain poistua verestäsi dialyysissä.

Nevirapine Teva ruuan ja juoman kanssa

Nevirapine Tevan ottamiselle ruoan ja juoman kanssa ei ole rajoituksia.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Imetys tulee lopettaa, jos käytät Nevirapine Tevaa. Yleisesti suositellaan, ettet imetä, jos sinulla on HIV-infektio, koska on mahdollista, että lapsesi saa HIV-tartunnan rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea väsymystä ottaessasi Nevirapine Tevaa. Noudata varovaisuutta ajaessasi autoa tai käyttäessäsi työvälineitä tai koneita. Jos sinua väsyttää, sinun tulee välttää mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajoa tai työvälineiden tai koneiden käyttöä.

Nevirapine Teva sisältää laktoosia

Nevirapine Teva-tabletit sisältävät laktoosia (maitosokeria).

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen Nevirapine Teva-valmisteen ottamista.

3. Miten Nevirapine Tevaa käytetään

Älä käytä Nevirapine Teva-valmistetta yksinään. Sinun pitää ottaa se vähintään kahden muun antiretroviraalisen lääkkeen kanssa. Lääkärisi suosittelee parhaat lääkkeet sinulle.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos:

Annos on yksi 200 mg:n tabletti vuorokaudessa hoidon ensimmäisten 14 vuorokauden ajan ("aloitusjakso"). 14 päivän jälkeen suositeltu annos on yksi 200 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa.

On erittäin tärkeää, että otat ainoastaan yhden tabletin vuorokaudessa 14 ensimmäisen vuorokauden ajan ("aloitusjakso") ennen kuin lääkettä otetaan kahdesti vuorokaudessa. Jos sinulle tulee ihottumaa tämän jakson aikana, älä nosta annosta, vaan ota yhteys lääkäriisi.

14 päivän "aloitusjakson" on todettu vähentävän ihottumariskiä.

Koska Nevirapine Teva pitää aina ottaa yhdessä muiden antiretroviraalisten HIV-lääkkeiden kanssa, sinun pitää noudattaa muiden käyttämiesi lääkkeiden ohjeita tarkasti. Nämä ohjeet ovat kyseisten lääkkeiden pakkausselosteissa.

Sinun tulee jatkaa Nevirapine Tevan käyttöä niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.

Kuten yllä mainitussa kohdassa "*Varoitukset ja varotoimet*" on selitetty, lääkäri seuraa maksasi toimintaa verikokeiden avulla ja haittavaikutusten kuten ihottuman ilmenemistä. Tulosten perusteella lääkärisi voi keskeyttää tai lopettaa Nevirapine Teva -hoitosi. Lääkärisi voi sen jälkeen määrätä sinut aloittamaan Nevirapine Teva -hoidon uudelleen pienemmällä annoksella.

Ota Nevirapine Teva-tabletit vain suun kautta. Älä pureskele tabletteja. Voit ottaa Nevirapine Tevan ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Nevirapine Tevaa kuin sinun pitäisi

Älä ota enempää Nevirapine Tevaa kuin lääkärisi on määrännyt ja tässä selosteessa on mainittu.

Toistaiseksi on vähän tietoa Nevirapine Tevan yliannostuksesta. Jos olet ottanut enemmän Nevirapine Tevaa kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi.

Jos unohtat ottaa Nevirapine Tevaa

Älä jätä väliin yhtään annosta. Jos huomaat unohtaneesi annoksen 8 tunnin sisällä, ota seuraava annos niin pian kuin mahdollista. Jos huomaat sen myöhemmin, ota seuraava säännöllinen annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Nevirapine Tevan käytön

Kaikkien annosten ottaminen suositeltuina aikoina:

- lisää huomattavasti antiretroviraalisten lääkkeiden tehoa

- vähentää mahdollisuutta, että sinulla oleva HIV muuttuu vastustuskykyiseksi antiretroviraalisille lääkkeille.

On tärkeää, että jatkat Nevirapine Tevan ottamista oikein, kuten yllä on kuvattu, ellei lääkärisi ole neuvonut sinua lopettamaan hoitoa.

Jos lopetat Nevirapine Tevan käytön pidemmäksi ajaksi kuin 7 päiväksi, lääkäri määrää sinut uudestaan aloittamaan 14 päivän aloitusjaksolla (ks. edellä), minkä jälkeen vasta voidaan palata annosteluun kahdesti vuorokaudessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten edellä kohdassa ”Varoitukset ja varotoimet” on mainittu, Nevirapine Tevan tärkeimmät haittavaikutukset ovat vakavat ja henkeä uhkaavat ihoreaktiot ja vakavat maksavauriot. Nämä reaktiot ilmaantuvat pääasiassa Nevirapine Teva -hoidon 18 ensimmäisen viikon aikana. Sen takia tämä on tärkeä ajanjakso, jonka aikana lääkärisi seuraa sinua tarkasti.

Jos sinulle tulee milloin tahansa mitä tahansa ihottumaa, ilmoita siitä välittömästi lääkärillesi.

Kun ihottuma ilmenee, se on tavallisesti vähäistä tai kohtalaista. Kuitenkin joillakin potilaista ihottuma, joka ilmenee rakkuloina, voi olla vaikea tai hengenvaarallinen (Stevens-Johnsonin syndrooma tai toksinen epidermaalinen nekroosi) ja kuolemantapauksia on todettu. Useimmat vaikeat ihottumatapaukset sekä lievät/kohtalaiset ihottumatapaukset ilmenevät hoidon ensimmäisen kuuden viikon aikana.

Jos ihottuma ilmaantuu ja sinulla on lisäksi pahoinvointia, sinun täytyy lopettaa lääkitys ja käydä lääkärilläsi välittömästi.

Yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) voi esiintyä. Reaktiot voivat ilmaantua anafylaksiana (vakava allerginen reaktio) johon liittyy seuraavia oireita:

- ihottuma
- kasvojen turpoaminen
- hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen)
- anafylaktinen shokki

Yliherkkyysoireet voivat myös esiintyä ihottumana, johon liittyy muita haittavaikutuksia, kuten:

- kuume
- rakkulat iholla
- suun haavat
- silmätulehdus
- kasvojen turvotus
- yleinen turvotus
- hengenahdistus
- lihas- tai nivelkipu
- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- yleinen sairauden tunne
- vaikeat maksa- tai munuaisongelmat (maksan tai munuaisten vajaatoiminta).

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla on ihottumaa samaan aikaan kuin muita yliherkkyyteen (allergiaan) liittyviä haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset saattavat olla hengenvaarallisia.

Nevirapine Tevan käytön yhteydessä on raportoitu maksan toiminnan häiriöitä. Näihin kuuluu joitakin maksatulehdustapauksia (hepatiitti), jotka voivat olla nopeasti eteneviä ja voimakkaita (fulminantti hepatiitti), ja maksan vajaatoiminta, jotka molemmat voivat johtaa kuolemaan.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on joku seuraavista maksavaurion oireista:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihon keltaisuus
- vatsakipu

Nevirapiinia käyttäneet potilaat ovat saaneet alla lueteltuja haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- ihottuma

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- valkosolujen lukumäärän väheneminen (granulosytopenia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- löysät ulosteet (ripuli)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- väsymys (uupumus)
- kuume
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottuma, kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet (keuhkoputkien supistuminen) tai anafylaktinen sokki
- punasolujen lukumäärän väheneminen (anemia)
- ihon keltaisuus
- vakavat ja henkeä uhkaavat ihottumat (Stevens-Johnsonin syndrooma/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- nesteiden kertyminen ihon alle (angioedeema)
- nivelkipu
- lihaskivut
- alentunut veren fosforipitoisuus
- kohonnut verenpaine

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

- nopeasti etenevä ja voimakas maksatulehdus (fulminantti hepatiitti)
- lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy koko elimistöön liittyviä oireita (lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilisolujen runsaus veressä ja koko elimistöön liittyviä oireita)

Kun nevirapiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, seuraavia haittatapahtumia on myös raportoitu:

- punasolujen tai verihiutaleiden väheneminen
- haimatulehdus
- ihon tuntoherkkyyden väheneminen tai häiriöt.

Nämä tapaukset ovat yleensä liittyneet muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin ja voidaan odottaa ilmaantuvaksi, kun Nevirapine Tevaa käytetään yhdessä muiden aineiden kanssa. On kuitenkin epätodennäköistä, että nämä tapahtumat aiheutuisivat Nevirapine Teva -hoidosta.

Lisähaittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Valkoisten verisolujen vähenemistä (granulosytopeniaa) saattaa esiintyä, mikä on yleisempää lapsilla. Nevirapiinihoitoon mahdollisesti liittyvä punaisten verisolujen väheneminen (anemia) on myös yleisempää lapsilla. Kuten ihottumankin yhteydessä, ilmoita lääkärillesi kaikista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nevirapine Tevan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän Käyt. Viim./EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nevirapine Teva sisältää

- Vaikuttava aine on nevirapiini. Yksi tabletti sisältää 200 mg nevirapiinia (anhydraattina).
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosi monohydraatti, povidoni K25, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella on merkintä "N", jakouurre ja "200". Toisella puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Nevirapine Teva -tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, ja kotelossa on 14 (kalenteripakkaus), 60 tai 120 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Unkari

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: + 47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Hrvatska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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+(44) 1323 501
111

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>