

Nebereģistruotais vaistinis preparāts

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nevirapine Teva 200 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra 168 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tabletės yra baltos, ovalios, abipusiai išgaubtos. Viena jų pusė pažymėta įspaudais „N“, vagelė ir „200“. Kitoje pusėje įspausta vagelė. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nevirapine Teva kartu su kitais antivirusiniais preparatais skiriamas gydyti žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) užsikrėtusius suaugusius žmones, paauglius ir bet kokio amžiaus vaikus (žr. 4.2 skyrių).

Tyrimų metu ligoniai daugiausia buvo gydyti nevirapinu kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI). Vėlesnis gydymas po terapijos nevirapinu turi būti paremtas klinicine patirtimi ir atsparumo tyrimais (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nevirapine Teva turi paskirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

16 metų ir vyresni pacientai

Pirmąsias 14 parų rekomenduojama gerti po vieną 200 mg Nevirapine Teva tabletę per parą (toks įvadinis laikotarpis būtinas, kadangi taip vartojant rečiau išberia), vėliau – po vieną 200 mg tabletę 2 kartus per parą, derinant su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.

Pacientams, kurie negali nuryti tablečių arba kurie sveria mažiau kaip 50 kg arba kurių kūno paviršiaus plotas yra mažesnis nei 1,25 m² pagal Mosteller formulę, kitos nevirapino per burną vartojamos farmacinės formos turėtų būti naudojamos, jei reikia.

Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena per 8 val., praleistą dozę jis turi išgerti kuo greičiau. Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena praėjus daugiau negu 8 val., kitą dozę jis turi gerti įprastiniu laikui.

Dozės nustatymo aptarimas

Jeigu per 14 įvadinio gydymo 200 mg paros doze parų išberia odą, Nevirapine Teva dozės negalima didinti tol, kol išnyks išbėrimas. Jeigu atsiranda atskiras išbėrimas, pacientą būtina atidžiai stebėti (žr.

4.4 skyrių). Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama doze gydyti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Pacientai, kurie nevirapine vartojimą nutraukė daugiau negu 7 paroms, gydymą juo turi atnaujinti laikydamiesi rekomenduojamo dozavimo ir 2 savaičių įvadinio gydymo laikotarpio.

Apie toksinį poveikį, dėl kurio Nevirapine Teva vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Specialios populiacijos

Senyviems pacientams

Specifinių nevirapino poveikio senyviems žmonėms, vyresniems nei 65 metų, tyrimų neatlikta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir dėl to būtina dializė, po kiekvienos dializės procedūros rekomenduojama išgerti papildomą 200 mg nevirapino dozę. Pacientams, kurių kreatino klirensas yra ≥ 20 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*, žr. 4.3 skyrių), nevirapinu gydyti negalima. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Nevirapine Teva 200 mg tabletės, dozuojamos taip, kaip nurodyta anksčiau, tinka didesniems vaikams, ypač jaunesniems kaip 16 metų paaugliams, kurie sveria daugiau negu 50 kg arba kurių kūno paviršiaus plotas, apskaičiuotas pagal Mosteller formulę, yra didesnis kaip $1,25 \text{ m}^2$.

Vartojimo metodas

Tabletę reikia nuryti užgeriant skysčiu. Tablečių traiškyti ar kramtyti negalima. Nevirapine Teva galima gerti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems jį reikėjo visam laikui nutraukti dėl sunkaus, išbėrimo, susijusio su bendraisiais simptomais, padidėjusio jautrumo reakcijų ar nevirapino sukkelto hepatito.

Pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) arba ASAT arba ALAT kiekis prieš gydymą > 5 VNR (viršutinė normos riba). Gydyti negalima tol, kol ASAT ar ALAT kiekis netaps < 5 VNR.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems ankstesnio gydymo nevirapinu metu ASAT arba ALAT kiekis buvo ≥ 5 VNR ir kuriems atnaujinus gydymą nevirapinu, atsinaujino kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų vartojimas kartu gali sumažinti nevirapino koncentraciją kraujo plazmoje ir dėl to susilpninti jo klinikinį poveikį (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nevirapine Teva reikia vartoti tik kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Kaip vieninteliu aktyviu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu Nevirapine Teva gydyti negalima, kadangi įrodyta, kad monoterapija bet koku antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu lemia virusų atsparumą.

Pirmos 18 gydymo nevirapinu savaitių yra kritinis laikotarpis, kuriuo ligonį būtina atidžiai stebėti, kad laiku būtų galima nustatyti sunkias, gyvybei pavojingas odos reakcijas, tarp jų ir *Stevens-Johnson*'o sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), ar sunkų hepatitą ir kepenų funkcijos nepakankamumą. Pirmąsias 6 gydymo savaites kepenų reiškinių ir odos reakcijų pasireiškimo rizika yra didžiausia. Vis dėlto kepenų reiškinių rizika neišnyksta ir praėjus šiam periodui, todėl būtina nuolatinė stebėseną. Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (suaugusioms moterims >250 ląstelių/mm³, suaugusiems vyrams >400 ląstelių/mm³), pradedant gydyti nevirapinu, yra susiję su didesne nepageidaujamų reakcijų kepenims rizika, jeigu pradedant gydyti nevirapinu paciento kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, t.y., koncentracija yra ≥ 50 kopijų/ml. Kadangi kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų metu sunkus ir gyvybei pavojingas toksinis poveikis kepenims pasireiškė daugiausia pacientams, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, todėl suaugusių moterų, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra didesnis negu 250/mm³, ir suaugusių vyrų, kurių organizme CD4 ląstelių yra didesnis negu 400/mm³ ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, nevirapinu pradėti gydyti negalima, nebent tik nustačius, kad nauda bus didesnė už galimą riziką.

Kai kuriais atvejais kepenų pažeidimas progresavo nepaisant gydymo nutraukimo. Pacientai, kuriems atsiranda hepatito požymių ir simptomų, pasireiškia intensyvi odos ar padidėjusio jautrumo reakcija, nevirapino vartojimą turi nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos ištirtų. Po to, kai pasireiškė stiprios kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcijos, nevirapino pakartotinai vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Būtina tiksliai nustatyti dozę, ypač vartojamą 14-os parų įvadinio laikotarpio metu (žr. 4.2 skyrių).

Odos reakcijos

Gydant nevirapinu, dažniausiai per pirmas 6 gydymo savaites, pasireiškė sunkios, gyvybei pavojingos, net mirtinos odos reakcijos, tarp jų ir *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir padidėjusio organizmo jautrumo reakcijos, pasireiškusios išbėrimu, bendraisiais simptomais bei vidaus organų pažeidimu. Pirmąsias 18 gydymo savaitių pacientus būtina atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tik išbėrimas, būtina atidėti ligonio priežiūrą. Jei atsiranda sunkus išbėrimas arba išbėrimas, susijęs su bendraisiais simptomais (pvz., karščiavimu, pūslių atsiradimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ar sąnarių skausmu arba bendrojo pobūdžio negalavimu), įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, nevirapino vartojimą visada būtina nutraukti. Nevirapino vartojimą būtina nutraukti ir prasidėjus padidėjusio organizmo jautrumo reakcijai, pasireiškiančiai išbėrimu, bendraisiais simptomais ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant didesnę nei rekomenduojama Nevirapine Teva dozę, gali didėti odos reakcijų, pvz., *Stevens-Johnson*'o sindromo bei toksinės epidermio nekrolizės, dažnis ir sunkumas.

Pacientams, kuriems pasireiškė su nevirapino vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo raudonųjų odos atvejų.

Nustatyta, jog kartu vartojamas prednizolonas (40 mg paros dozė, vartojama pirmųjų 14 gydymo nevirapinu parų laikotarpiu) su nevirapinu susijusio odos išbėrimo dažnio nemažina ir gali būti susijęs su išbėrimo pirmųjų 6 gydymo nevirapinu savaitių laikotarpiu dažnio ir sunkumo padidėjimu.

Kai kurie sunkių odos reakcijų rizikos veiksniai nustatyti. Tai gali būti ir nesilaikymas pirmas 14 gydymo parų nustatyto dozavimo, t. y. vartoti 200 mg dozę kartą per parą, ir gerokai pavėluotas kreipimasis į gydytoją nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Moterims išbėrimo rizika yra didesnė negu vyrams tiek gydant nevirapinu, tiek ir kitokiais antiretrovirusiniais preparatais.

Pacientus būtina įspėti, kad išbėrimas yra pagrindinis toksinio nevirapino poveikio požymis. Reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiam išbėrimui, būtina skubiai informuoti gydytoją ir kad į jį nuo išbėrimo simptomų pasireiškimo pradžios reikia kreiptis nedelsiant. Dažniausiai su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas pasireiškia per pirmąsias 6 gydymo savaites, vadinasi, šiuo laikotarpiu būtina atidžiai stebėti, ar jis neatsiranda. Pacientams būtina paaiškinti, kad jei atsiranda bet koks išbėrimas per pirmąsias 14 gydymo parų, vaisto dozė nebus didinama tol, kol neišnyks išbėrimas. Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama doze gydyti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Atsiradus sunkiam išbėrimui ar išbėrimui, susijusiam su bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, pūsliu išbėrimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ir sąnarių skausmu, bendrojo pobūdžio negalavimu, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos ištirtų. Tokiems ligoniams atnaujinti gydymą nevirapinu draudžiama.

Įtarus, jog pacientui atsirado su nevirapinu vartojimu susijęs išbėrimas, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu ASAT arba ALAT aktyvumas vidutiniškai ar labai padidėjęs (> 5 VNR), nevirapino vartojimą reikia visai nutraukti.

Jeigu prasideda padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, pasireiškianti išbėrimu ir bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, sąnarių ar raumenų skausmu, limfmazgių padidėjimu ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu, nevirapino vartojimą būtina visai nutraukti ir daugiau nebeatnaujinti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų reakcijos

Nevirapinu gydomiems ligoniams pasitaikė sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą, atvejų. Pirmos 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl pacientą būtina atidžiai stebėti. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis kepenų reakcijų pasireiškimo rizika yra didžiausia. Nepageidaujamų reiškinių kepenims pavojus išlieka ir praėjus minėtam laikotarpiui, todėl pacientą dažnai reikia tirti ir tolesnio gydymo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškė su nevirapino vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo rbdmiolizės atvejų.

Jeigu ASAT arba ALAT kiekis yra $\geq 2,5$ VNR ir/arba žmogus serga dar ir hepatitu B arba (ir) hepatitu C, gydymo antiretrovirusiniais preparatais, įskaitant turinčiais sudėtyje nevirapino, metu yra didesnė nepageidaujamų kepenų reakcijų pasireiškimo rizika.

Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant skirti nevirapiną anksčiau negydytiems pacientams yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Gydymo nevirapinu metu moterims simptominių, dažnai susijusių su išbėrimu, kepenų reiškinių rizika yra 3 kartus didesnė negu vyrams (5,8 %, lyginant su 2,2 %), o anksčiau negydytiems bet kokios lyties pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti, yra didesnė simptominių kepenų reiškinių rizika. Retrospektyvinės apžvalgos, daugiausiai pacientų, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, duomenimis, moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra > 250 ląstelių/mm³, simptominių nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika yra 12 kartų didesnė negu moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra < 250 ląstelių/mm³ (11 %, lyginant su 0,9 %). Rizikos padidėjimas stebėtas vyrams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir CD4 ląstelių kiekis > 400 ląstelių/mm³ (6,3 %, palyginti su 1,2 % vyrams, kurių CD4 ląstelių kiekis < 400 ląstelių/mm³). Pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nenustatomas virusų kiekis (t. y. < 50 kopijų/ml), šio toksinio poveikio rizikos padidėjimo, paremto CD4 ląstelių kiekio slenksčiu, nenustatyta.

Ligoniams reikia paaiškinti, kad kepenų reakcijos yra pagrindinis toksinis nevirapino poveikis, todėl pirmąsias 18 gydymo savaičių būtina atidi gydytojo priežiūra. Juos būtina informuoti, kad atsiradus

simptomų, rodančių, jog gali būti hepatitas, nevirapino vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis padarytų tyrimus, įskaitant ir kepenų funkcijos tyrimus.

Kepenų funkcijos stebėseną

Prieš pradėdant gydyti nevirapinu ir tinkamais intervalais gydymo metu, reikia atlikti biocheminius tyrimus, kurie apima kepenų funkcijos tyrimus.

Gydant nevirapinu, stebėti kepenų funkcijos tyrimų pakitimai, kai kuriems jie atsirado jau per pirmas kelias gydymo savaites.

Dažnai būna besimptomis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, tačiau tai nebūtinai reiškia, kad draudžiama vartoti nevirapino. Dėl besimptomio gama gliutamilo transferazės (GGT) kiekio padidėjimo kraujyje toliau gydyti nevirapinu nedraudžiama.

Pirmus 2 gydymo mėnesius kepenų funkciją reikia tirti kas 2 savaites, po to trečią mėnesį ir reguliariai tolesnio gydymo metu. Kepenų funkcijos tyrimus būtina atlikti ir tuo atveju, jeigu atsiranda hepatito ar (ir) organizmo jautrumo padidėjimo požymių.

Jeigu prieš gydymą arba gydymo metu ALAT arba ASAT aktyvumas tampa $\geq 2,5$ VNR, kepenų funkciją reikia tirti dažniau reguliarių apsilankymų pas gydytoją metu. Pacientų, kurių organizme prieš gydymą ASAT arba ALAT aktyvumas yra > 5 VNR, nevirapinu gydyti draudžiama tol, kol jis nenusistovi < 5 VNR (žr. 4.3 skyrių).

Gydytojas ir pacientas turi žinoti, kad hepatito prodromo simptomai ir požymiai yra anoreksija, pykinimas, gelta, bilirubinemija, betulžės išmatos, hepatomegalija arba kepenų jautrumas. Pacientą būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu minėtų simptomų atsiranda, būtina tuoj pat kreiptis į gydytoją.

Jeigu gydymo metu ASAT arba ALAT kiekis padidėja > 5 VNR, nevirapino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Jei ASAT ir ALAT kiekis tampa toks, koks buvo prieš gydymą, neatsiranda hepatito simptomų ir požymių, išbėrimo, bendrųjų simptomų ar kitokių požymių, rodančių, organų funkcijos sutrikimą, kai kuriems pacientams gydymą nevirapinu gali būti įmanoma atnaujinti, tačiau tokiu atveju pirmas 14 parų reikia vartoti po 200 mg per parą, vėliau – po 400 mg. Tokiems ligoniams reikia dažniau tirti kepenų funkciją. Jeigu kepenų funkcijos tyrimo duomenys vėl rodo nukrypimą nuo normos, nevirapino vartojimą reikia galutinai nutraukti.

Jeigu prasideda hepatitas, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, gelta būdingu laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiais (pavyzdžiui, nurodantiems vidutinišką arba didelį kepenų funkcijos sutrikimą, išskyrus GGT aktyvumo pokytį), nevirapino vartojimą būtina visai nutraukti. Pacientams, kuriems gydymas buvo nutrauktas dėl nevirapino sukulto hepatito, gydymą nevirapinu atnaujinti draudžiama.

Kepenų ligos

Ar saugu ir veiksminga nevirapinu gydyti žmones, kuriems yra žymus kepenų funkcijos sutrikimas, netirta. Ligonius, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*), nevirapinu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Farmakokinetikos tyrimų rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B*), nevirapino reikia skirti atsargiai. Kelis antiretrovirusinius vaistinius preparatus vartojantiems ligoniams, sergantiems dar ir lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C, yra didesnė sunkių, net mirtinų, nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Jeigu ligonį reikia gydyti ir antivirusiniais vaistinėmis preparatais nuo hepatito B arba hepatito C, reikia susipažinti su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Keliais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gydomiems pacientams, kuriems jau prieš gydymą buvo kepenų funkcijos pakenkimai, įskaitant aktyvų lėtinį hepatitą, dažniau būna kepenų funkcijos

sutrikimai, todėl tokius ligonius būtina tinkamu būdu stebėti. Jeigu atsiranda duomenų, rodančių, kad kepenų liga sunkėja, gydymą reikia laikinai arba visiškai nutraukti.

Kiti įspėjimai

Kai kuriems ŽIV neužsikrėtusiems žmonėms, kurie daugkartines nevirapino dozes vartojo užsikrėtimo profilaktikai po patirtos ekspozicijos (PEP) (tokia indikacija neįteisinta), pasireiškė sunkus toksinis poveikis kepenims, įskaitant ir funkcijos nepakankamumą, dėl kurio kepenis reikėjo persodinti. Specifiniais tyrimais nevirapino vartojimas, ypač ilgalaikis, PEP atveju nenustatinėtas, todėl griežtai varžomas.

Nevirapinas, vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių neišgydo, todėl jiems gali pasireikšti su ŽIV-1 infekcijos progresavimu susijusios ligos, tarp jų ir oportunistinės infekcijos.

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Nevirapine Teva gydomoms moterims pastojimo kontrolei naudoti vien hormoninių, tačiau kitokį negu medroksiprogesterono acetato (DMPA), kontracepcijos būdą negalima, kadangi nevirapinas gali sumažinti hormoninių vaistinių preparatų koncentraciją kraujyje. Dėl minėtos priežasties ir dėl to, kad sumažėtų partnerio užkrėtimo ŽIV-1 galimybė, lytinių santykių metu rekomenduojama naudotis užtvarinės kontracepcijos būdu (pvz., prezervatyvu). Jeigu Nevirapinu gydoma moteris vartoja postmenopauzinių hormoninių preparatų, būtina sekti jų sukeliamą terapinį poveikį.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia tirti remiantis patvirtintomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikinių tyrimų metu nevirapino vartojimas buvo susijęs su didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekio padidėjimu ir bendro cholesterolio su DTL cholesteroliu santykio pagerėjimu. Vis dėlto kadangi specifinių tyrimų neatlikta, klinikinė minėtų pokyčių įtaka nežinoma. Be to, nebuvo įrodyta, kad nevirapinas sukelia gliukozės apykaitos sutrikimus.

Kaulų nekrozė. Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atveju aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninė hepatitą) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Turimi farmakokinetikos duomenys rodo, kad rifampicino ir nevirapino kartu vartoti nerekomenduojama. Be to, nerekomenduojama vartoti toliau išvardytų medikamentų su sudėtiniais junginiais su Nevirapine Teva: efavirenzo, ketokonazolo, delavirdino, etravirino, rilpivirino, elvitegraviro (kartu su kobicistatu), atazanaviro (kartu su ritonaviru), bocepriviro, fosamprenaviro (jei kartu nevartojama mažų ritonaviro dozių) (žr. 4.5 skyrių).

Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija, todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Reikia atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Didžiausioje rekomenduojamoje šio vaistinio preparato paros dozėje yra 336 mg laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, pvz., galaktozemija, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nevirapinas sužadina CYP 3A ir gali sužadinti CYP 2B6. Stipriausias sužadinimas pasireiškia praėjus 2 – 4 savaitėms nuo gydymo daugkartinėmis dozėmis pradžios.

Kartu su Nevirapine Teva vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja šie fermentai, koncentracija kraujo plazmoje gali būti mažesnė. Rekomenduojama atidžiai sekti kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja P 450 fermentai, terapinį veiksmingumą.

Maistas, antacidiniai preparatai bei vaistiniai preparatai, kuriuose yra šarminio buferio, nevirapino absorbcijos neveikia.

Sąveikos duomenys pateikiami kaip geometrinis vidurkis su 90 % pasikliautinumo intervalu (90 % PI), jeigu šie duomenys nustatyti. N – nenustatomas, ↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – poveikis nepasireiškė

Vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Sąveika	Patarimai dėl derinimo
PRIEŠINFEKČINIAI		
Antiretrovirusiniai		
NATI		
Didanozinas 100-150 mg 2 kartus per parą	Didanozino AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} N Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Emtricitabinas	Emtricitabinas nėra žmogaus CYP 450 fermento inhibitorius.	Nevirapine Teva ir emtricitabino galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Abakaviras	Žmogaus kepenų mikrosomose abakaviras citochromo P450 izoformų neslopina.	Nevirapine Teva ir abakaviro galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Lamivudinas 150 mg 2 kartus per parą	Tariamo lamivudino klirenso ir pasiskirstymo tūrio pokyčių nebuvimas rodo, kad nevirapinas poveikio	Lamivudino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.

	lamivudino klirensui nedaro.	
Stavudinas 30/40 mg 2 kartus per parą	Stavudino AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudino C _{min} N Stavudino C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapino kiekis, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, nekito.	Stavudino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Tenofoviras 300 mg kartą per parą	Vartojant kartu su nevirapinu, tenofoviro kiekis kraujo plazmoje nekinta. Poveikio nevirapino kiekiui kraujo plazmoje tenofoviras nedaro.	Tenofoviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Zidovudinas 100-200 mg 3 kartus per parą	Zidovudino AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudino C _{min} N Zidovudino C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Zidovudinas nevirapino farmakokinetikos neveikia.	Zidovudino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės. Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija. Todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti kraujo parametrus.
NNATI		
Efavirenzas 600 mg kartą per parą	Efavirenzo AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenzo C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenzo C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirenzo vartoti kartu su Nevirapine Teva nerekomenduojama (žr.4.4 skyrių) dėl adityvaus toksinio poveikio ir naudos nebuvimo didesnio veiksmingumo už monoterapiją bet kokių NNATI atžvilgiu (žr. 5.1 skyriuje pateiktus tyrimo 2NN rezultatus).
Delavirdinas	Sąveika netirta.	Nevirapine Teva vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Etravirinas	Etravirino vartojant kartu su nevirapinu, gali reikšmingai sumažėti etravirino koncentracija kraujo plazmoje ir etravirinas gali prarasti terapinį poveikį.	Nevirapine Teva vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rilpivirinas	Sąveika netirta.	Nevirapine Teva vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
PI		
Atazanaviras/ritonaviras 300/100 mg kartą per parą 400/100 mg kartą per parą	Atazanaviro/r 300/100 mg: Atazanaviro/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanaviro/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanaviro/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanaviro/r 400/100 mg Atazanaviro/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanaviro/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanaviro/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (palyginti su 300/100 mg be nevirapino) Nevirapino AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapino C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapino C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atazanaviro/ritonaviro 400/100 mg kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras 400/100 mg 2 kartus per parą	Darunaviro AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviro C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviro C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapino AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapino C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapino C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunaviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Fosamprenaviras 1400 mg 2 kartus per parą	Amprenaviro AUC ↓ 0,67 (0,550-0,80) Amprenaviro C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviro C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapino AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapino C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapino C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Fosamprenavirą derinti su Nevirapine Teva nerekomenduojama, jeigu kartu negydoma ritonaviru (žr. 4.4 skyrių).
Fosamprenaviras/ritonaviras 700/100 mg 2 kartus per parą	Amprenaviro AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenaviro C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenaviro C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapino AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapino C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapino C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenaviro/ritonaviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Lopinaviras/ritonaviras (kapsulės) 400/100 mg 2 kartus per parą	<u>Suaugusieji pacientai:</u> Lopinaviro AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinaviro C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviro C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Kartu su Nevirapine Teva vartojamą lopinaviro/ritonaviro, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 533/133 mg (4 kapsulių) arba 500/125 mg (5 kapsulės po 100/25 kiekviena) 2 kartus per parą. Nevirapine Teva derinant su lopinaviru, dozės keisti nereikia.
Lopinaviras/ritonaviras (geriamasis tirpalas) 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą	Vaikai ir paaugliai: Lopinaviro AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinaviro C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviro C _{max} ↓ 0,86 (0, 64-1,16)	Vaikams, kartu su Nevirapine Teva vartojamą lopinaviro/ritonaviro dozę, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą, ypač atveju, jeigu įtariama, kad jautrumas lopinavirui/ritonavirui sumažėjęs.

Ritonaviras 600 mg 2 kartus per parą	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapinas: vartojant kartu su ritonaviru, nevirapino kiekis kraujo plazmoje reikšmingai nekinta.	Ritonaviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Sakvinaviras/ritonaviras	Riboti duomenys gauti gydymą minkštomis sakvinaviro kapsulėmis papildžius ritonaviru, kliniškai reikšmingos sąveikos tarp sakvinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, ir nevirapino nerodo.	Sakvinaviro/ritonaviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Tipranaviras/ritonaviras 500/200 mg 2 kartus per parą	Specifinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Riboti duomenys, gauti IIa fazės tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu, rodo nereikšmingą TPV C _{min} sumažėjimą 20%.	Tipranaviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Patekimo inhibitoriai		
Enfuvirtidas	Atsižvelgiant į metabolizmo būdą, kliniškai reikšminga enfuvirtido ir nevirapino sąveika nėra tikėtina.	Enfuvirtido kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Maravirokas 300 mg kartą per parą	Maraviroko AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroko C _{min} N Maraviroko C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis Nevirapino koncentracija nematuota, poveikis nėra tikėtinas.	Maraviroko kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Integrazės inhibitoriai		
Elvitegraviras/kobicistatas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kobicistatas yra citochromo P450 3A inhibitorius. Jis reikšmingai, kaip ir kitus metabolizmo kelius, slopina kepenų fermentus. Todėl kartu vartojant gali pakisti kobicistato ir Nevirapine Teva koncentracijos plazmoje rezultatai.	Nevirapine Teva ir elvitegraviro derinio kartu su kobicistatu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą	Klinikinių duomenų nėra. Atsižvelgiant į raltegraviro metabolizmo būdą, sąveika nėra tikėtina	Raltegraviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Antibiotikai		
Klaritromicinas 500 mg 2 kartus per parą	Klaritromicino AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicino C _{min} ↓ 0,44 (0,300,64) Klaritromicino C _{max} ↓ 0,77 (0,690,86) Metabolito 14-OH klaritromicino AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapino AUC ↑ 1,26 Nevirapino C _{min} ↑ 1,28 Nevirapino C _{max} ↑ 1,24 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	Klaritromicino ekspozicija reikšmingai sumažėjo, 14-OH metabolito – padidėjo. Kadangi aktyvus klaritromicino metabolito aktyvumas prieš <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> yra mažesnis, gali kisti visas aktyvumas prieš ligos sukėlėją. Klaritromiciną reikia keisti kitu preparatu, pvz., azitromicinu. Patariama atidžiai stebėti, ar nesutrunka kepenų funkcija.
Rifabutinas 150 mg arba	Rifabutino AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)	Reikšmingo poveikio

300 mg kartą per parą	Rifabutino C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutino C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetylirifabutino AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetylirifabutino C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetylirifabutino C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Pastebėtas kliniškai nereikšmingas tariamo nevirapino klirensa padidėjimas (9%), palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	rifabutino ir nevirapino farmakokinetikai nepastebėta. Rifabutino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės. Kadangi atskirų asmenų organizme kintamumas yra didelis, kai kurių pacientų organizme rifabutino ekspozicija gali labai padidėti ir dėl to kilti didelė toksinio rifabutino poveikio rizika. Vadinasi, rifabutiną kartu su Nevirapine Teva reikia gydyti atsargiai.
Rifampicinas 600 mg kartą per parą	Rifampicino AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicino C_{min} N Rifampicino C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapino AUC ↓ 0,42 Nevirapino C_{min} ↓ 0,32 Nevirapino C_{max} ↓ 0,50 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	Nevirapine Teva derinti su rifampicinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Nevirapine Teva kartu su kitokiais preparatais gydomiems pacientams, kurie yra užsikrėtę ir tuberkulioze, gydytojas vietoj rifampicino galiskirti vartoti rifabutino.
Priešgrybeliniai preparatai		
Flukonazolas 200 mg kartą per parą	Flukonazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapino ekspozicija ↑100%, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, gautais gydant vien nevirapinu.	Dėl Nevirapine Teva ekspozicijos padidėjimo rizikos, kartu šiais vaistiniais preparatais reikia gydyti atsargiai ir atidžiai pacientą stebinti.
Itrakonazolas 200 mg kartą per parą	Itrakonazolo AUC ↓ 0,39 Itrakonazolo C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapinas: nevirapino farmakokinetikos parametrai reikšmingai nesiskyrė.	Gydant šiais vaistiniais preparatais kartu, svarstytinas itrakonazolo dozės didinimas.
Ketokonazolas 400 mg kartą per parą	Ketokonazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazolo C_{min} N Ketokonazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ↑ 1,15-1,28, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	Ketokonazolo derinti su Nevirapine Teva nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
PRIEŠVIRUSINIAI PREPARATAI NUO LĖTINIO HEPATITO B IR HEPATITO C		
Adefoviras	Tyrimų <i>in vitro</i> duomenys rodo silpną antagonistinį adefoviro poveikį nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Adefoviras nedaro poveikio nė vienam įprastam CYP izofermentui, žmogaus organizme dalyvaujančiam vaistinių preparatų metabolizme, ir	Adefoviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.

	išskiriamas pro inkstus. Reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	
Bocepreviras	Boceprevirą iš dalies metabolizuoja CYP 3A4/5. Bocepreviro vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja arba slopina CYP 3A4/5, galėtų didinti arba mažinti ekspoziciją. Kartu su NNATI, kurių metabolizmo būdas panašus į nevirapino, vartojamo bocepreviro mažiausia koncentracija kraujo plazmoje sumažėjo. Šio pastebėto mažiausios bocepreviro koncentracijos sumažėjimo klinikinės pasekmės tiesiogiai netirtos.	Bocepreviro vartoti kartu su Nevirapine Teva nerekomenduojama (žr.4.4 skyrių).
Entekaviras	Entekaviras nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl entekaviro metabolizmo būdo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Entekaviro kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Interferonai (pegiliuoti interferonai alfa 2a ir alfa 2B)	Interferonai neturi žinomo poveikio CYP 3A4 ar 2B6. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Interferonų kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Ribavirinas	Tyrimų <i>in vitro</i> rezultatai rodo silpną ribavirino antagonizmą nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Ribavirinas citochromo P 450 fermentų neslopina, Toksinio poveikio tyrimų metu įrodymų, kad ribavirinas indukuotų kepenų fermentus, negauta. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Ribavirino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Telapreviras	Telaprevirą kepenyse metabolizuoja CYP 3A ir telapreviras yra P glikoproteino substratas. Metabolizme gali dalyvauti kiti fermentai. Kartu su CYP 3A ir (arba) P glikoproteiną indukuojančiais vaistiniais preparatais vartojamo telapreviro koncentracija kraujo plazmoje gali sumažėti. Telapreviro ir nevirapino tarpusavio sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau telapreviro sąveikos su NNATI, kurių metabolizmas panašus į nevirapino, tyrimai rodo abiejų vaistinių preparatų kiekio sumažėjimą. Telapreviro ir	Telaprevirą derinti su nevirapinu reikia atsargiai. Jeigu derinama su Nevirapine Teva, reikia koreguoti telapreviro dozę.

	efavirenzo tarpusavio sąveikos tyrimai rodo, kad telaprevirą su P 450 induktoriais reikia derinti atsargiai.	
Telbivudinas	Telbivudinas nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl telbivudino metabolizmo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Telbivudino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
ANTACIDINIAI PREPARATAI		
Cimetidinas	Cimetidinas. Reikšmingo poveikio cimetidino farmakokinetikos parametrams nepastebėta. Nevirapino C _{min} ↑ 1,07	Cimetidino kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
ANTITROMBOZINIAI PREPARATAI		
Varfarinas	Nevirapino ir antitrombozinio preparato varfarino sąveika yra sudėtinga, kadangi šiais vaistiniais preparatais gydant kartu, kraujo krešėjimo laikas gali ir pailgėti, ir sutrumpėti.	Reikia atidžiai sekti antikoaguliacinio poveikio stiprumą.
KONTRACEPTIKAI		
Depo medroksiprogesterono acetatas (DMPA) 150 mg kas 3 mėn.	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapino AUC ↑ 1,20 Nevirapino C _{max} ↑ 1,20	Kartu vartojamas nevirapinas DMPA sukiamo ovuliacijos slopinimo nekeičia. DMPA kartu su Nevirapine Teva galima vartoti nekeičiant dozės.
Etinilestradiolis (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} N EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Nevirapine Teva gydomoms moterims pastojimo kontrolei vartoti vien tik geriamųjų kontraceptikų negalima (žr. 4.4 skyrių). Kokias geriamųjų arba kitokiu būdu vartojamų hormoninių kontraceptikų, tačiau kitokių negu DMPA, dozes reikėtų vartoti kartu su nevirapino dėl saugumo ir veiksmingumo, nenustatyta.
Noretindronas (NET) 1 mg (viena dozė)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} N NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETIKAI/OPIOIDAI		
Metadonas individuali paciento dozė	Metadono AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadono C _{min} N Metadono C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems taikomas palaikomasis gydymas metadonu, pradėjus gydyti Nevirapine Teva, neatsiranda abstinencijos simptomų, prireikus –atitinkamai keisti metadono dozę.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Paprastųjų jonažolių preparatai	Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais (<i>Hypericum perforatum</i>) vartojamo nevirapino kiekis kraujo	Vaistažolių preparatų, kuriuose yra paprastųjų jonažolių, kartu su

	serume gali būti mažesnis, kadangi paprastosios jonažolės sužadina vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir (arba) pernašos baltymus.	Nevirapine Teva vartoti nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jų jau vartoja, reikia patikrinti nevirapino bei, jeigu įmanoma, virusų kiekį organizme ir nutraukti paprastųjų jonažolių preparatų vartojimą. Jų vartojimą nutraukus, nevirapino kiekis gali padidėti, todėl gali prireikti keisti Nevirapine Teva dozę. Paprastųjų jonažolių vartojimą nutraukus, jų sukeltas sužadimasis poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites.
--	--	---

Kita informacija:

Nevirapino metabolitai. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog dapsonas, rifabutinas, rifampicinas ir preparatai, kuriuose yra trimetoprimo ir sulfametoksazolio, hidroksilintų nevirapino metabolitų formavimuisi įtakos nedaro, o ketokonazolas ir eritromicinas pastebimai jį mažina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys, vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims geriamųjų kontraceptikų, kaip vienintelės apsaugos nuo pastojimo priemonės, vartoti negalima, kadangi nevirapinas gali mažinti šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Šiuo metu turimi nėščių moterų tyrimų duomenys rodo, kad sklaidos trūkumų arba toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui nevirapinas nesukelia. Daugiau svarbių epidemiologinių duomenų kol kas nėra. Poveikio reprodukcijai tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ir triušiais metu pastebimo teratogeniškumo neaptikta (žr. 5.3 skyrių). Pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Nėščioms moterims nevirapino skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Kadangi toksinis poveikis kepenims dažniau pasireiškia moterims, kurių organizme CD4 ląstelių yra daugiau negu 250 ląstelių/mm³ ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis (50 kopijų/ml arba daugiau), į šią būklę būtina atsižvelgti priimančiam gydymo sprendimą (žr. 4.4 skyrių). Duomenų nepakanka įrodyti, kad toksinio poveikio rizikos padidėjimo nebuvimas pradedant gydyti nevirapinu, stebėtas anksčiau gydytoms moterims, kurių kraujo plazmoje virusų kiekis yra nenustatomas (ŽIV-1 virusų kiekis plazmoje mažesnis kaip 50 kopijų/ml) ir CD ląstelių kiekis yra didesnis negu 250 ląstelių/ml, liečia ir nėščias moteris. Į visus šiai svarstomai problemai spręsti skirtus atsitiktinių imčių tyrimus nėščios moterys specialiai nebuvo įtrauktos, ir kohortiniuose tyrimuose bei metaanalizėje nėščių moterų atstovavimas buvo nepakankamas.

Žindymas

Nevirapinas lengvai prasiskverbia per placentą, patenka į motinos pieną.

Rekomenduojama, kad ŽIV užsikrėtusios moterys savo kūdikio nežindytų, kad būtų galima išvengti postnatalinio ŽIV perdavimo rizikos, ir kad nevirapinu gydomos moterys kūdikio maitinimą krūtimi turi nutraukti.

Vaisingumas

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu žiurkėms stebėtas vaisingumo sutrikimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus specifinių tyrimų neatlikta.

Vis dėlto pacientams reikia pasakyti, kad gydymo Nevirapine Teva metu jiems galimos nepageidaujamos reakcijos, pvz., nuovargis. Vadinasi, reikia patarti atsargiai vairuoti automobilį ir valdyti mechanizmus. Pasireiškus nuovargiui, pacientai turi vengti galimai pavojingos veiklos, tokios kaip vairavimo ir mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Visų klinikinių tyrimų metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su nevirapino vartojimu, buvo išbėrimas, alerginės reakcijos, hepatitas, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas ir raumenų skausmas.

Tyrimų, atliktų vaistiniam preparatui esant rinkoje, duomenys rodo, jog sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, sunkus hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir medikamentų sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, pasireiškiantis išbėrimu kartu su bendraisiais simptomais: karščiavimu, sąnarių ir raumenų skausmu, limfmazgių padidėjimu ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu. Pirmosios 18 gydymo savaitių yra kritinis laikotarpis, todėl ligonį būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau nurodytos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su nevirapino vartojimu. Nepageidaujamų reakcijų, kurios galėjo būti susijusios su nevirapino poveikiu, pasireiškimo dažnis apskaičiuotas remiantis visų klinikinių tyrimų rezultatais.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni	granulocitopenija
Nedažni	anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni	padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą bei dilgėlinę)
Nedažni	anafilaksinė reakcija
Reti:	medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni	galvos skausmas
-------	-----------------

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni	pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas
-------	--

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni	hepatitas, įskaitant sunkų ir gyvybei pavojingą toksinį poveikį kepenims (1,9 %)
Nedažni	gelta
Reti	žaibiškas hepatitas (jis gali būti mirtinas)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni	išbėrimas (12,5 %)
-------------	--------------------

Nedažni *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (šie sutrikimai gali būti mirtini) (0,2%), angioneurozinė edema, dilgėlinė

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni artralgija, mialgija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni karščiavimas, nuovargis

Tyrimai

Dažni kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas, transaminazių kiekio padidėjimas, aspartataminotransferazės kiekio padidėjimas, gama-gliutamilttransferazės kiekio padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, per didelis transaminazių kiekis kraujyje).

Nedažni: fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje, kraujospūdžio padidėjimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tyrimo 1100.1090, kurio metu pastebėta dauguma su vaistinio preparato vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių (n = 28), laikotarpiu placebo vartojusiems pacientams granulocitopenija pasireiškė dažniau (3,3 %), negu gydytiems nevirapinu (2,5 %).

Anafilaksinė reakcija buvo pastebėta vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką, tačiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ji nepasireiškė. Jos dažnis buvo apskaičiuotas remiantis atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendru nevirapinu gydytų pacientų skaičiumi (n = 2 718).

Fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje ir kraujospūdžio padidėjimas buvo nustatyti klinikinių tyrimų metu nevirapino vartojant kartu su tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Be to, nevirapino vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pastebėtos tokios nepageidaujamos reakcijos: pankreatitas, periferinė neuropatija ir trombocitopenija. Paprastai šios nepageidaujamos reakcijos būna susijusios su kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimu ir galima tikėtis, kad jų atsiras nevirapino vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, tačiau nėra tikėtina, kad šios nepageidaujamos reakcijos atsiranda dėl gydymo nevirapinu. Retais atvejais pastebėtas kepenų ir inkstų nepakankamumo sindromas.

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Kaulų nekrozė. Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Oda ir poodinis audinys

Dažniausias toksinis nevirapino poveikis yra išbėrimas. Kontroliuotų tyrimų metu išbėrimas pasireiškė 12,5 % pacientų, nevirapino vartojusių kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Paprastai išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai išberia liemens, veido ir galūnių odą: atsiranda makulopapulinė eritema su niežuliu arba be jo. Buvo padidėjusio jautrumo

reakcijų (anafilaksinės reakcijos, angioneurozinės edemos, dilgėlinės) atvejų. Išbėrimas pasireiškia vienas arba kaip medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, Pastaruoju atveju jis pasireiškia kartu su bendraisiais simptomais: karščiavimu, sąnarių ir raumenų skausmu, limfmazgių padidėjimu ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu.

Nevirapino vartojusiems pacientams kartais pasireiškėdavo sunki, pavojinga gyvybei odos reakcija, įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą bei toksiinę epidermio nekrolizę. Dėl pastarųjų dviejų komplikacijų ir medikamento sukeltų reakcijų, susijusių su eozinofilija ir sisteminių simptomų buvo mirties atvejų. Sunkus išbėrimas dažniausiai pasireiškėdavo per pirmąsias 6 gydymo savaites. Dėl jo kai kuriuos ligonius reikėjo guldyti į ligoninę, vieną reikėjo gydyti chirurginiu būdu (žr. 4.4 skyrių).

Kepenys, tulžies pūslė ir latakai

Dažniausi laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai yra kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas, tarp jų ALAT, ASAT, GGT, bendro bilirubino ir šarminės fosfatazės. Dažniausiai pasireiškia besimptomis GGT aktyvumo padidėjimas. Buvo gauta pranešimų apie geltos atvejus. Pacientams, gydytiems nevirapinu, pasitaikė hepatito (sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio kepenų pakenkimo, įskaitant mirtiną žaibinį hepatitą) atvejų. Svarbiausias požymis, rodantis sunkų kepenų pažeidimą, yra kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas. Pirmosios 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl jo metu būtina atidžiai ligonį stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Remiantis klinikiniu tyrimu, kurio metu daugumai iš tyrime dalyvavusių 361 vaiko buvo taikomas kompleksinis gydymas kartu su ZDV arba (ir) ddI, dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, susiję su nevirapinu, buvo panašūs į atsirandančius suaugusiems žmonėms. Vaikams dažniau pasireiškė granulocitopenija. Atviru būdu atlikto tyrimo (ACTG 180) metu nuo vaistinio preparato priklausoma granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 37 (13,5 %). Placebu kontroliuoto tyrimo ATCG 245, atlikto dvigubai aklų būdu, metu sunki vaistinio preparato sukelta granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 305 (1,6 %). Pavieniais atvejais jiems pasireiškė *Stevens-Johnson*'o sindromas arba trumpalaikis toksinės epidermio nekrolizės sindromas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Priešnuodžio nevirapinui nėra. Pacientams, kurie ne ilgiau kaip 15 parų vartojo nevirapino 800 – 6000 mg paros dozę, pasireiškė perdozavimas. Jiems atsirado edema, mazginė eritema, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas, nemiga, pykinimas, plaučių infiltratai, išbėrimas, galvos sukimasis ir vėmimas, sumažėjo kūno svoris, kraujyje padidėjo transaminazių aktyvumas. Nevirapino vartojimą nutraukus, minėti simptomai išnyko.

Vaikų populiacija

Buvo pranešta apie vieną smarkų atsitiktinį perdozavimą naujagimiui. Pavartota dozė buvo 40 kartų didesnė už rekomenduojamą 2 mg/kg kūno svorio paros dozę. Pasireiškė atskira nesunki neutropenija ir hiperlaktatemija, kurios per savaitę išnyko savaime, klinikinių komplikacijų nebuvo. Po metų vaiko vystymasis išliko normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antivirusiniai preparatai sisteminiam vartojimui, nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI), ATC kodas – J05AG01.

Veikimo būdas

Nevirapinas yra ŽIV-1 NNATI. Nevirapinas nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, tačiau ŽIV-2 atvirkštinės transkriptazės ar eukariotinės DNR polimerazės α , β , γ ar δ biologiškai reikšmingai neslopina.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

EK₅₀ (50 % slopinamosios koncentracijos), veikianti iš A, B, C, D, F, G ir H šeimų išskirtas M grupės ŽIV-1 formas bei cirkuliuojančias rekombinantines formas (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG ir CRF12_BF, reprodukuojančias žmogaus embriono inkstų 293 ląstelėse, yra 63 nM. 2 923 grupei, kurioje vyravo daugiausiai išskirtos B pogrupio ŽIV-1 klinikinės formos, vidutinė EK₅₀ buvo 90 nM. Panašios EK₅₀ reikšmės gautos ir nevirapino antivirusinį aktyvumą matuojant periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse, iš monocitų kilusiuose makrofaguose ar limfoblastoidinių ląstelių eilėje. Ląstelių kultūroje nevirapinas antivirusinio aktyvumo prieš išskirtas O pogrupio ŽIV-1 formas ar ŽIV-2 formas neturėjo.

In vitro nevirapino ir efavirenzo derinys pasižymėjo stipriu antagonistiniu aktyvumu prieš ŽIV-1 (žr. 4.5 skyrių) ir su proteazės inhibitoriumi ritonaviru ar perėjimo į kitą formą inhibitoriumi enfuvirtidu darė adityvų antagonistinį poveikį. Kartu su proteazės inhibitoriais: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, sakvinaviru ar tipranaviru, arba kartu su NRTI abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu vartojamo nevirapino aktyvumas prieš ŽIV-1 buvo nuo adityvaus iki sinergetinio. Tyrimų *in vitro* metu nevirapino aktyvumą prieš ŽIV-1 neutralizavo vaistinis preparatas prieš HBV adefoviras ir vaistinis preparatas prieš HCV ribavirinas.

Atsparumas

Išskirtų sumažėjusio (100-250 kartų) jautrumo nevirapinui ŽIV-1 formų atsirado ląstelių kultūroje. Genotipo analizė parodė ŽIV-1 RT geno mutacijas Y181C ir (arba) V106A priklausomai nuo viruso rūšies ir naudotos ląstelių eilės. Nevirapiną derinant su keliais kitais NNATI, laikas iki atsparumo nevirapinui atsiradimo nekito.

Iš anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų (n=71), kuriems 48 savaitių gydymas kartą per parą vartojamu nevirapinu (n=25) arba du kartus per parą vartojamu nevirapinu (n=46) kartu su lamivudinu ir stavudinu buvo neveiksmingas, organizmo išskirtų formų genotipo analizė parodė, kad išskirtos iš atitinkamai 8/25 ir 23/46 pacientų organizmo formos turėjo vieną arba daugiau iš šių su atsparumu NNATI susijusių substitucijų: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ar M230L.

Kryžminis atsparumas

Pastebėta, kad *in vitro* greitai atsiranda ŽIV padermių, kurios yra kryžmiškai atsparios NNATI. Kryžmiškas atsparumas delavirdinui ir efavirenzui tikėtinas po viruloginio nevirapino neveiksmingumo. Priklausomai nuo atsparumo tyrimų rezultatų vėliau galima taikyti etavirino turintį gydymo režimą. Kryžmiškas atsparumas tarp nevirapino ir ŽIV proteazės inhibitorių, ŽIV integracijos inhibitorių ar ŽIV patekimo inhibitorių mažai tikėtinas, kadangi įtraukiami fermentų taikiniai yra skirtingi. Kryžminio atsparumo tarp nevirapino ir NATI galimybė taip pat yra maža, kadangi molekulės jungiasi prie skirtingų atvirkštinės transkriptazės vietų.

Klinikinių tyrimų duomenys

Nevirapino poveikis tirtas ir anksčiau gydytiems, ir negydytiems ligoniams.

Tyrimai su anksčiau negydytais pacientais

Tyrimas 2NN

Dvigubas nenukleozidinių preparatų tyrimas 2 NN buvo atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris, žvalgomasis, kurio metu buvo lygintas NNATI nevirapino ir efavirenzo bei jų derinio poveikis.

1216 anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų, kuriems prieš pradedant gydyti ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje buvo $> 5\,000$ kopijų/ml, buvo suskirstyti į grupes 48 savaites gydyti nevirapino 400 mg doze kartą per parą, nevirapino 200 mg doze 2 kartus per parą, efavirenzo 600 mg doze kartą per parą arba nevirapinu (400 mg) ir efavirenzu (800 mg) kartą per parą kartu su stavudinu ir lamivudinu.

Pirmąją vertinamoji baigtis buvo gydymo neveiksmingumas, kuris buvo nustatomas tuo atveju, jeigu arba per pirmas 12 gydymo savaičių ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje sumažėja mažiau negu 1 logio, arba nuo 24 gydymo savaitės ar vėliau du kartus iš eilės nustatoma didesnė negu 50 kopijų/ml koncentracija, arba liga progresuoja.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 34 metai ir maždaug 64 % jų buvo vyrai, du kartus per parą vartojamu nevirapinu gydomų pacientų vidutinis CD4 ląstelių skaičius buvo $170/\text{mm}^3$, gydomų efavirenzu – $190/\text{mm}^3$. Tarp tiriamųjų grupių reikšmingų demografinių ir pagrindinių charakteristikų skirtumų nebuvo.

Iš anksto buvo numatyta palyginti svarbiausią du kartus per parą vartojamo nevirapino veiksmingumą su efavirenzo veiksmingumu.

Atsižvelgiant į veiksmingumą, vertinamą pagal gydymo neveiksmingumą arba bet kurio komponento, įskaitant virusinį, gydymo neveiksmingumą, skirtumas tarp gydymo nevirapinu, vartojamo 2 kartus per parą, arba efavirenzu, buvo nereikšmingas ($p=0,091$).

Gydymas nevirapinu (400 mg) ir kartu efavirenzu (800 mg) buvo susijęs su nepageidaujamų klinikinių reiškinių padažnėjimu ir didesniu gydymo neveiksmingumo dažniu (53,1 %). Kadangi gydymas nevirapinu kartu su efavirenzu papildomo veiksmingumo nelėmė ir sukėlė daugiau nepageidaujamų reiškinių, negu gydymas kiekvienu šių vaistinių preparatų atskirai, todėl gydyti jų deriniu nerekomenduojama.

20 % pacientų, atrinktų gydyti 2 kartus per parą vartojamu nevirapinu, ir 18 % pacientų, atrinktų gydyti efavirenzu, buvo mažiausiai vienas 3-ojo arba 4-ojo laipsnio klinikinis nepageidaujamas reiškinys. Klinikinis hepatitas, vertinamas kaip klinikinis nepageidaujamas reiškinys, pasireiškė 10 (2,6 %) pacientų, du kartus per parą vartojusių nevirapino, ir 2 (0,5 %) pacientams, vartojusiems efavirenzo. Pacientų, kuriems buvo mažiausiai vienas 3-ojo arba 4-ojo laipsnio su kepenimis susijusio toksinio poveikio laboratorinių tyrimų duomenimis, procentas buvo toks: 2 kartus per parą vartojusių nevirapino – 8,3 %, vartojusių efavirenzo – 4,5 %. Pacientų, kuriems buvo 3-ojo arba 4-ojo laipsnio su kepenimis susijusio toksinio poveikio laboratorinių tyrimų duomenimis ir gretutinė hepatito B arba hepatito C viruso infekcija, procentas buvo toks: 2 kartus per parą vartojusių nevirapino – atitinkamai 6,7 % ir 20 %, vartojusių efavirenzo – atitinkamai 5,6 % ir 11,1 %.

2NN tyrimų metų stebėjimo tyrimas

Tai retrospektyvus daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo lygintas 3 metų antivirusinis gydymas nevirapinu ar efavirenzu kartu su stavudinu ir lamivudinu veiksmingumas 2NN tyrime dalyvavusiems pacientams nuo 49 iki 144 savaitės. 2NN tyrime dalyvavusieji pacientai, kurie baigus 48 savaičių gydymą, vis dar buvo aktyviai stebimi ir gydomi tyrimą atliekančioje klinikoje, buvo paprašyti dalyvauti šiame tyrime. Pirmąją vertinamoji baigtis (pacientų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, procentas) ir antraeilės vertinamosios baigtys bei pagrindinis gydymas buvo tokie patys kaip 2NN tyrimo metu.

Šio tyrimo metu dokumentuotas pastovus atsakas į nevirapiną mažiausiai 3 metus. Atsižvelgiant į gydymo neveiksmingumą, gydymo nevirapinu po 200 mg 2 kartus per parą, ir gydymo efavirenzu

ekvivalentiškumas įrodytas 10 % ribose. Tiek pirmacilė ($p=0,92$), tiek antraeilės vertinamosios baigtys statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo efavirenzu ar du kartus per parą vartojamu nevirapinu po 200 mg neparodė.

Tyrimai su gydytais pacientais

Tyrimas NEFA

Tyrimas NEFA yra kontrolinis, žvalgomasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriuo vertinti gydymo būdai pacientams, kai gydymo režimas proteazės inhibitoriumi keistas gydymu nevirapinu, efavirenzu arba abakaviru. Tyrimui atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 460 suaugusių žmonių, vartojančių du nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorius ir mažiausiai vieną PI, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija mažiausiai paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu buvo mažesnė negu 200 kopijų/ml, kuriems gydymas PI buvo pakeistas nevirapinu (155 pacientams), efavirenzu (156 pacientams) arba abakaviru (149 pacientams). Pirmacilė vertinamoji baigtis buvo mirtis, progresavimas į įgytą imunodeficito sindromą arba ŽIV-1 RNR koncentracijos padidėjimas iki 200 kopijų/ml arba daugiau.

12 mėnesių Kaplan-Meier įvertis dėl vertinamosios baigties pasiekimo tikėtino nevirapino vartojusių tiriamųjų grupėje buvo 10 %, vartojusių efavirenzo grupėje – 6 %, vartojusių abakaviro grupėje – 13 % (ITT analizės duomenimis $P = 0,1$).

Abakaviru gydytiems pacientams bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo reikšmingai mažesnis (pasireiškė 61 pacientui, t. y. 41 %), negu gydytiems nevirapinu (pasireiškė 83 pacientams, t. y. 54 %) arba efavirenzu (pasireiškė 89 pacientams, t. y. 57 %). Dėl nepageidaujamų reiškinių abakaviro vartojimą reikėjo nutraukti reikšmingai mažesniai tiriamųjų skaičiui (9 pacientams, t. y. 6 %), negu nevirapino (26 pacientams, t. y. 17 %) arba efavirenzo (27 pacientams, t. y. 17 %).

Užkrėtimas ŽIV perinataliniu laikotarpiu

Nevirapino vartojimas užsikrėtimo ŽIV perinataliniu laikotarpiu atžvilgiu buvo tiriamas gausiais tyrimais, daugiausia HIVNET 012 tyrimu. Šis tyrimas atskleidė, kad nevirapinu gydytoje grupėje nuo vienos nevirapino dozės užsikrėtimas buvo reikšmingai retesnis (13,1%; $n = 310$), palyginti su 25,1% ($n = 308$) kraštutiniai trumpai zidovudinu gydyta grupe ($p = 0,00063$). Monoterapija nevirapinu buvo susijusi su atsparumo NNATI pasireiškimu. Motinos ar kūdikio pavartota viena nevirapino dozė gali lemti mažesnį veiksmingumą, jeigu vėliau, t. y. per 6 mėn. arba mažiau, šiems pacientams pradedamas taikyti ŽIV gydymo būdas naudojant nevirapiną. Kitus antiretrovirusinius preparatus derinant su viena nevirapino doze, atsparumo nevirapinui pasireiškimas suretėja. Jeigu kitų antiretrovirusinių preparatų yra, vieną nevirapino dozę reikia derinti su kitais veiksmingais antiretrovirusiniais preparatais (kaip rekomenduojama tarptautiniu mastu pripažintose gairėse).

Klinikinė šių duomenų reikšmė europiečių populiacijai netirta. Be to, tuo atveju, kai vertikalios ŽIV-1 infekcijos transmisijos profilaktikai vartojama viena nevirapino dozė, motinai ir jos kūdikiui toksinio poveikio kepenims rizikos atmesti negalima.

Vaikų populiacija

48 savaičių trukmės Pietų Afrikos Respublikoje atlikto tyrimo BI 1100.1368 rezultatų analizės duomenys patvirtino, kad anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti vaikai gerai toleravo 4/7 mg/kg kūno svorio bei 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto nevirapino dozę ir ji jiems buvo veiksminga. 48 gydymo savaitę ženklus CD4+ ląstelių procento pagerėjimas buvo stebimas tiek vieną, tiek kitą dozę vartojusių vaikų organizme. Be to, ir vienas, ir kitas dozavimo būdas buvo veiksmingas mažinant virusų kiekį. Netikėtų preparato saugumo duomenų šio 48 savaičių tyrimo metu negauta nei vieną, nei kitą dozę vartojusių tiriamųjų grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. Išgerto nevirapino tiek sveikų savanorių, tiek ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių žmonių organizme rezorbuojama > 90 %. Sveikų suaugusių žmonių ($n=12$), išgėrusių vienkartinę 50 mg dozę,

organizme absoliutus biologinis nevirapino prieinamumas buvo toks: iš 50 mg tablečių – $93 \pm 9\%$, iš geriamojo tirpalo – $91 (\pm) 8\%$. Išgėrus vieną 200 mg dozę, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje, t. y. 2 ($\pm 0,4$) $\mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$), atsiranda po 4 val. Kartotinių 200–400 mg paros dozių, didžiausios nevirapino koncentracijos didėjimo priklausomumas nuo dozės yra linijinis. Paskelbti spaudoje 20 ŽIV užsikrėtusių pacientų tyrimų duomenys rodo, jog vartojant po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą, tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, $C_{\max}$ būna $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00\text{--}7,44$), $C_{\min}$ – $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20\text{--}5,08$), AUC – $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0\text{--}143,5$). Kitoje publikacijoje patvirtinami šie duomenys. Pacientams, kurių kraujyje mažiausia nevirapino koncentracija yra didesnė negu $3,5 \mu\text{g/ml}$, nevirapinas gali išlikti ilgiau veiksmingas.

Pasiskirstymas. Nevirapinas yra lipofilinis preparatas, esant fiziologiniam pH jis būna beveik nejonizuotas. Suleidus jo sveikiems suaugusiems žmonėms į veną, tariamasis pasiskirstymo tūris (V_{dss}) yra $1,21 (\pm 0,09) \text{ l/kg}$, vadinasi, žmogaus organizme jis pasiskirsto plačiai. Nevirapinas lengvai prasiskverbia per placentą, patenka į motinos pieną. Kai koncentracija kraujo plazmoje yra $1\text{--}10 \mu\text{g/ml}$, apie 60 % nevirapino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Žmogaus ($n=6$) cerebrospinaliniame skystyje nevirapino koncentracija būna $45 (\pm 5)\%$ tos, kuri yra plazmoje. Tai apytiksliai atitinka neprijungusį prie kraujo baltymų vaistinio preparato kiekį.

Biotransformacija ir eliminacija. Tyrimais *in vivo* (su žmonėmis) ir *in vitro* (su žmogaus kepenų mikrosomomis) nustatyta, kad daug nevirapino metabolizuoja (oksiduoja) P 450 sistema: atsiranda kelių rūšių hidroksilintų metabolitų. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog oksidaciniame metabolizme daugiausia dalyvauja citochromo P 450 sistemos CYP3A izofermentai, o kitų fermentų reikšmė yra antraeilė. Išskyrimas iš organizmo nustatinėtas tyrimu, kuriame dalyvavo 8 sveiki vyrai, vartoję po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą tol, kol koncentracija tapo pusiausvyrinė, o po to gėrę vieną 50 mg žymėto ^{14}C -nevirapino dozę. Nustatyta, jog iš organizmo išsiskyrė $91,4 \pm 10,5\%$ radioaktyvios dozės: ($81,3 \pm 11,1\%$) išsiskyrė su šlapimu, šiek tiek ($10,1 \pm 1,5\%$) – su išmatomis. Daugiau negu 80 % su šlapimu išskiriamą radioaktyvumą buvo susijusio su hidroksilintų metabolitų gliukuronidų konjugatais. Vadinasi, žmogaus organizme nevirapino biotransformacija ir eliminacija vyksta dalyvaujant citochromo P 450 metabolizmui, gliukuronidų konjugacijai ir gliukuronintų metabolitų išskyrimui pro inkstus. $< 5\%$ su šlapimu išskiriamą radioaktyvumą ($< 3\%$ dozės) buvo susiję su nepakitusiu preparatu, vadinasi, išskyrimas pro inkstus nevirapino eliminacijai mažai reikšmingas.

Įrodyta, kad nevirapinas indukuoja kepenų citochromo P 450 sistemos metabolizme dalyvaujančius fermentus. Preparato vartojant 2–4 savaites po 200–400 mg per parą, dėl autoindukcijos jo klirensas, palyginti su vienkartinės dozės klirensu, pagreitėja 1,5–2 kartus. Be to, dėl indukcijos sutrumpėja galutinės pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje: išgėrus vieną 200–400 mg dozę, jis yra 45 val., o vartojant šią dozę kartotimai – 25–30 val.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas. Vienkartinės nevirapino dozės farmakokinetika nustatinėta 23 pacientų, sergančių lengvu ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min.}$), vidutinio sunkumo ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min.}$) arba sunkiu ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min.}$) inkstų funkcijos nepakankamumu arba galutine inkstų ligos stadija, dėl kurios pacientui būtina dializė, ir 8 žmonių, kurių inkstų funkcija normali ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min.}$), organizme. Tyrimų rezultatai rodo, jog inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus) pastebimos įtakos nevirapino farmakokinetikai nedaro, tačiau galutine inkstų ligos stadija sergančių pacientų, kuriems būtina dializė, organizme nevirapino AUC savaitinės ekspozicijos metu buvo $43,5\%$ mažesnis. Be to, jų kraujo plazmoje buvo susikaupusių nevirapino hidroksilintų metabolitų. Tyrimų rezultatai rodo, jog po kiekvienos dializės pavartojus papildomą 200 mg nevirapino dozę, kompensuojamas dializės sukeliamas preparato klirenso pokytis. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra $\geq 20 \text{ ml/min.}$, Nevirapino dozės keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Tyrimu, atliktu tuo metu, kai preparato apykaita pusiausvyrinė, lyginta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka farmakokinetikai 46 pacientų, sergančių lengva ($n=17$; *Ishak* balai 1–2), vidutinio sunkumo ($n=20$; *Ishak* balai 3–4)

arba sunkia (n=9; *Ishak* balai 5–6; 8 pacientams *Child-Pugh A*, 1 pacientu *Child-Pugh* duomenys nenustatyti) kepenų fibroze, organizme.

Tyrimė dalyvavusiems pacientams vidutiniškai 3,4 m. buvo taikomas antiretrovirusinis gydymas, kurio metu tiriamieji prieš farmakokinetikos tyrimą ne trumpiau kaip 6 savaites 2 kartus per parą gėrė 200 mg nevirapino dozę. Šio tyrimo metu po kartotinių dozių pavartojimo nevirapino ir penkių jo oksidacinių metabolitų farmakokinetika nekito.

Vis dėlto maždaug 15 % tokių kepenų fibroze sergančių pacientų organizme mažiausia nevirapino koncentracija kraujyje buvo didesnė negu 9 ng/ml (2 kartus didesnė už mažiausią įprastinę koncentraciją). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatsiranda toksinio vaistinio preparato poveikio požymių.

Vienos 200 mg nevirapino dozės farmakokinetikos tyrimo ŽIV neužsikrėtusių pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* n=6, *Child-Pugh B* n=4) metu vieno *Child-Pugh B* tiriamojo, kuriam buvo ascitas, organizme nustatytas reikšmingas nevirapino AUC padidėjimas, rodantis, kad pacientams, kurių kepenų funkcija blogėja ir yra ascitas, gali kilti nevirapino kaupimosi sisteminėje kraujotakoje rizika. Kadangi vartojant kartotines dozes nevirapinas indukuoja savo paties metabolizmą, šių vienos dozės tyrimų rezultatai kepenų sutrikimo įtakos kartotinių dozių farmakokinetikai gali neatspindėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis ir senyvi žmonės

Daugianacionalinio 2NN tyrimo metu populiacijos farmakokinetika nustatinėta 1077 pacientų, iš kurių 391 buvo moteris, organizme. Moterų organizme nevirapino klirensas buvo 13,8 % mažesnis negu vyrų. Manoma, kad toks skirtumas kliniškai nėra reikšmingas. Kadangi kūno svoris ir kūno masės indeksas (KMI) nevirapino klirensui įtakos nedaro, lyties įtakos kūno paviršiaus plotu paaiškinti negalima. ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių organizme nevirapino farmakokinetika nuo amžiaus (tirti 19-68 metų ligoniai) ir rasės (tirti juodaodžiai, baltaodžiai ir Lotynų Amerikos gyventojai) nepriklauso. Vyresnių nei 65 metų žmonių organizme nevirapino farmakokinetika specialiais tyrimais nenustatinėta.

Vaikų populiacija

Pateikti nevirapino farmakokinetikos duomenys buvo gauti iš dviejų pagrindinių šaltinių: Pietų Afrikos Respublikoje atlikto 48 savaitių trukmės pediatrijo tyrimo (BI 1100.1368), kuriame dalyvavo 123 ŽIV-1 užkrėsti 3 mėn. – 16 metų vaikai, negydyti antiretrovirusiniais preparatais, ir bendros penkių vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų, apimančių 495 pacientus, kurių amžius nuo 14 parų iki 19 metų, analizės.

Farmakokinetikos tyrimų 0,77–13,7 metų 33 pacientų, kuriems buvo dažnai imti mėginiai, organizme duomenys rodo, kad nevirapino klirensas didėja su amžiumi ir atitinkamai kūno paviršiaus ploto didėjimui. Vartojant 150 mg/m² kūno paviršiaus nevirapino dozę 2 kartus per parą (po 2 savaitių įvadinio gydymo – 150 mg/m² kūno paviršiaus dozę 4 kartus per parą), geometrinė vidutinės arba vidutinės mažiausios koncentracijos reikšmė būna 4–6 mikrogramai/ml (remiamasi suaugusių žmonių tyrimų duomenimis). Be to, nustatyta, kad mažiausia nevirapino koncentracija yra panaši, tiek dozuojant vienu, tiek kitu būdu.

Bendra vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų 245, 356, 366, 377 ir 403 analizė leido įvertinti farmakokinetiką šiuose PACTG tyrimuose dalyvavusių mažesnių nei 3 mėn. vaikų (n=17) organizme. Šių tiriamųjų kraujo plazmoje nevirapino koncentracija neperžengė koncentracijos suaugusių žmonių ir kitų vaikų organizme ribų, tačiau atskirų pacientų, ypač 2 mėnesių kūdikių, organizme kito daugiau.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis įprastinių saugumo, farmakologinių, kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo tyrimų duomenimis, neklinikiniai tyrimai kitokio specifinio pavojaus, negu buvo pastebėtas klinikinių tyrimų metu, žmogui nerodo. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu žiurkėms ir pelėms nevirapinas

skatino kepenų auglių atsiradimą. Manoma, jog šis poveikis daugiau priklauso ne nuo genotoksinio poveikio, bet greičiausiai nuo stiprios kepenų fermentų indukcijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė (monohidrato pavidalu)
Povidonas K25
Karboksimetilkrakmolo natrio druska (A tipo)
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pakuotė pradiniam gydymui:
Baltos, nepermatomos PVC/PE/PVdC – aliuminio lizdinės plokštelės arba OPA/Alu/PVC – aliuminio lizdinės plokštelės. Dėžutės po 14 tablečių (kalendorinė pakuotė).

Palaikomojo gydymo pakuotė:
Baltos, nepermatomos PVC/PE/PVdC – aliuminio folijos lizdinės plokštelės arba OPA/Alu/PVC – aliuminio folijos lizdinės plokštelės. Kartoninė dėžutė, kurioje yra 60 arba 120 tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/598/001-006

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Registravimo data 2009 m. lapkričio 30 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJA S (-AI), ATSAKING AS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJA S (-AI), ATSAKING AS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Vengrija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Nebereģistruots vaistinis preparāts

A. ŽENKLINĪMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nevirapine Teva 200 mg tabletės
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės: daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
60 tablečių
120 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nevirapine Teva 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nevirapine Teva 200 mg tabletės
nevirapinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (KALENDORINĖ PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nevirapine Teva 200 mg tabletės
nevirapinum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr. A. T. K. Pn. Š. S.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nevirapine Teva 200 mg tabletės nevirapinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nevirapine Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nevirapine Teva
3. Kaip vartoti Nevirapine Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nevirapine Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nevirapine Teva ir kam jis vartojamas

Nevirapine Teva priklauso vaistų, vadinamų antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, grupei. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) sukelta infekcinė liga.

Veiklioji Jūsų vaisto medžiaga yra vadinama nevirapinu. Nevirapinas priklauso vaistų nuo ŽIV infekcijos klasei, vadinamai nenukležidų atvirkštinės transkriptazės (NNAT) inhibitoriais. Atvirkštinė transkriptazė yra fermentas, kurio reikia ŽIV daugintis. Nevirapinas sustabdo atvirkštinės transkriptazės veikimą. Stabdydamas atvirkštinės transkriptazės veikimą, Nevirapine Teva padeda kontroliuoti ŽIV-1 infekciją.

Nevirapine Teva skirtas ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems žmonėms, paaugliams ir bet kokio amžiaus vaikams gydyti. Nevirapine Teva Jūs turite vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Jeigu Nevirapine Teva paskirtas Jūsų vaikui, turėkite omenyje, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (tokiu atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

2. Kas žinotina prieš vartojant Nevirapine Teva

Nevirapine Teva vartoti negalima

- jeigu yra alergija nevirapinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Nevirapine Teva vartojote anksčiau ir gydymą juo turėjote nutraukti, kadangi pasireiškė:
 - sunkus odos išbėrimas;
 - odos išbėrimas, susijęs su kitokiais simptomais, pvz.:
 - karščiavimu
 - pūslių atsiradimu
 - burnos opomis
 - akių uždegimu
 - veido patinimu
 - viso kūno patinimu

- dusuliu
- raumenų arba sąnarių skausmu
- bendruoju negalavimu
- pilvo skausmu
- padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos
- kepenų uždegimas (hepatitas)
- jeigu sergate sunkia kepenų liga
- jeigu anksčiau nevirapino vartojimą turėjote nutraukti dėl kepenų veiklos pokyčių
- jeigu vartojate medikamentų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) medžiagų. Šios vaistažolių medžiagos gali neleisti tinkamai Nevirapine Teva veikti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nevirapine Teva

Labai svarbu, kad pirmosiomis 18 gydymo Nevirapine Teva savaitėmis Jūs ir Jūsų gydytojas stebėtumėte, ar neatsiranda kepenų ar odos reakcijų požymių, kadangi jos gali tapti sunkios ir net pavojingos gyvybei. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis tokių reakcija rizika Jums yra didžiausia.

Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar padidėja jautrumas (alerginė) reakcija, galinti pasireikšti išbėrimu, ir kartu pasireiškia kitoks šalutinis poveikis, pvz.:

- karščiavimas,
- pūslių atsiradimas,
- burnos opos,
- akių uždegimas,
- veido patinimas,
- viso kūno patinimas,
- dusulys,
- raumenų ar sąnarių skausmas,
- bendrasis negalavimas,
- arba pilvo skausmas

JŪS TURITE Nevirapine Teva VARTOJIMĄ NUTRAUKTI IR PRIVALOTE NEDELSDAMI kreiptis į savo gydytoją, kadangi šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Jeigu kada nors atsiranda tik lengvų išbėrimo simptomų, nesusijusių su jokia kita reakcija, nedelsdami informuokite gydytoją, kadangi jis pasakys, ar turite nutraukti Nevirapine Teva vartojimą.

Jeigu atsiranda kepenų pažeidą rodančių simptomų, pvz.:

- apetito netekimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas,
- odos pagelimas (gelta),
- pilvo skausmas

Jūs turite Nevirapine Teva vartojimą nutraukti ir privalote nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Jeigu Nevirapine Teva vartojimo metu prasideda sunki kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcija, be gydytojo leidimo Nevirapine Teva daugiau NIEKADA NEBEVARTOKITE.

Privalote vartoti tokią Nevirapine Teva dozę, kokią skyrė gydytojas. Tai ypač svarbu pirmosiomis 14 gydymo parų (daugiau informacijos pateikta skyriuje „Kaip vartoti Nevirapine Teva“).

Kepenų sutrikimo rizika yra didesnė šiems pacientams:

- moterims;
- užsikrėtusiems hepatito B arba hepatito C virusu;
- kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys nukrypę nuo normos;

- anksčiau negydytiems asmenims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis gydymo Nevirapine Teva pradžioje yra didesnis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³);
- anksčiau gydytiems asmenims, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradėdant gydyti.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinės infekcijos sukelta liga (AIDS apibūdinanti liga), pradėjus gydymą prieš ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojančioms sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Sudėtinio gydymo antiretrovirusiniais vaistais metu galimas organizmo riebalų persiskirstymas. Atsiradus riebalų pasiskirstymo pokyčių, reikia kreiptis į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali pasireikšti kaulų liga, vadinama osteonekroze (tai kaulo audinio žūtis, sukelianti nutrūkų kaulo aprūpinimui krauju). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, didelis imuninės sistemos veiklos silpnumas ir didesnis kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Jeigu kartu su nevirapinu vartojate zidovudino, pasakykite savo gydytojui, kadangi gali reikėti tikrinti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį.

Po ŽIV ekspozicijos Nevirapine Teva nevartokite, išskyrus tuos atvejus, kai Jums bus nustatyta ŽIV infekcija ir Jūsų gydytojas šio vaisto vartoti lieps. ŽIV ligos Nevirapine Teva neišgydo, todėl Jums gali pasireikšti su ŽIV infekcija susijusi nauja infekcinė ar kitokia liga. Vadinasi, Jūs turite reguliariai bendrauti su savo gydytoju. Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su savo gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Su Nevirapine Teva vartojimu susijusio išbėrimo prednizonu gydyti negalima.

Jeigu vartojate geriamųjų kontraceptikų (pvz., tablečių) arba naudojate kitokiu hormoniniu apsaugos nuo nėštumo metodu, gydymo Nevirapine Teva metu turite papildomai naudotis barjeriniu kontracepcijos metodu (pvz., prezervatyvu), kad nepastotumėte ir neperduotumėte ŽIV infekcijos. Jeigu Jums taikoma pomenopauzinė hormoninė terapija, tai prieš pradėdama vartoti šio vaisto, kreipkitės į savo gydytoją patarimo.

Jeigu tuberkuliozei gydyti vartojate arba Jums išrašė rifampicino, informuokite apie tai savo gydytoją, prieš pradėdami šio vaisto vartoti kartu su Nevirapine Teva.

Vaikams ir paaugliams

Nevirapine Teva tabletes galima vartoti:

- 16 metų ir vyresniems vaikams,

- jaunesniems negu 16 metų vaikams, kurie:
 - sveria 50 kg arba daugiau,
 - arba kurių kūno paviršiaus plotas yra didesnis negu 1,25 kvadratiniai metrai.

Vaikams iki 16 metų, sveriantiems mažiau kaip 50 kg arba kurių kūno paviršiaus plotas yra mažesnis nei 1,25 m², kitos nevirpino per burną vartojamos farmacinės formos turėtų būti naudojamos, jei reikia.

Kiti vaistai ir Nevirapine Teva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Informuokite savo gydytoją apie visus kitus vaistus, kuriuos Jūs vartojate prieš pradėdami gydytis Nevirapine Teva. Jūsų gydytojas gali norėti stebėti, ar Jūsų vartojami kiti vaistai dar veikia, ir keisti dozes. Atidžiai perskaitykite kartu su Nevirapine Teva vartojamų kitų vaistinių preparatų nuo ŽIV ligos pakuotės lapelį.

Labai svarbu gydytojui pasakyti, jeigu vartojate arba neseniai vartojote:

- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų (vaistų depresijai gydyti)
- rifampicino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- rifabutino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- makrolidų, pvz., klaritromicino (vaisto nuo infekcinių ligų);
- flukonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- ketokonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- itrakonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- metadono (vaisto priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- varfarino (kraujo krešėjimą mažinančio vaisto);
- hormoninių kontraceptikų (pvz., tablečių);
- atazanaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- lopinaviro/ritonaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- fosamprenaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- efavirenzo (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- etravirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rilpivirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- delavirdino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- zidovudino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- bocepreviro (vaisto hepatitui C gydyti);
- telapreviro (vaisto hepatitui G gydyti);
- elvitegraviro/kobicistato (kitų vaistų nuo ŽIV infekcijos).

Jeigu kurio nors iš minėtų vaistų vartojate kartu su Nevirapine Teva, gydytojas atidžiai stebės jo ir Nevirapine Teva sukeltą poveikį.

Jeigu Jums atliekama inkstų dializė, gydytojas gali nuspręsti keisti Nevirapine Teva dozę. Tai daroma dėl to, kad dalis Nevirapine Teva dializės metu iš organizmo pašalinama.

Nevirapine Teva vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevirapine Teva vartojimas su maistu ir gėrimais neribojamas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevirapine Teva vartojimo metu kūdikio maitinimą krūtimi turite nutraukti. Paprastai rekomenduojama, kad kūdikio nežindytumėt, jeigu esate užsikrėtusi ŽIV, kadangi per pieną Jūsų kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevirapine Teva vartojimo metu galite justti nuovargį. Tokia veikla, kaip vairavimu, staklių ar mechanizmų valdymu, turite užsiiminti atsargiai. Jeigu atsirado nuovargis, galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo, staklių ar mechanizmų valdymo, turite vengti.

Nevirapine Teva sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nevirapine Teva

Savo nuožiūra Nevirapine Teva nevartokite. Jo turite vartoti kartu su kitais mažiausiai dviem antiretrovirusiniais preparatais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė

Įprastinė paros dozė pirmas 14 gydymo parų (įvadinio laikotarpio) yra viena 200 mg tabletė. Po 14 parų rekomenduojama dozė yra viena 200 mg tabletė 2 kartus per parą.

Labai svarbu, kad pirmas 14 gydymo parų (įvadinio laikotarpio) gertumėte tik po vieną Nevirapine Teva tabletę per parą. Jeigu šiuo laikotarpiu pasireiškia išbėrimas, dozės nedidinkite, bet kreipkitės į gydytoją.

Įrodyta, kad 14 parų įvadinis laikotarpis mažina odos išbėrimo riziką.

Kadangi Nevirapine Teva visada būtina vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, turite atidžiai laikytis Jūsų vartojamų kitų vaistų vartojimo instrukcijos. Ji pateikta jų pakuotės lapelyje.

Nevirapine Teva turite vartoti tiek laiko, kiek gydytojo skirta.

Kaip buvo nurodyta poskyryje „*Išpėjimai ir atsargumo priemonės*“, gydymo metu Jūsų gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčių arba nepageidaujamo poveikio, pvz., išbėrimo. Priklausomai nuo pasekmių, Jūsų gydytojas gali liepti Nevirapine Teva vartojimą laikinai arba visiškai nutraukti, o vėliau gydymą atnaujinti, vartojant mažesnę dozę.

Nevirapine Teva tabletes vartokite tik per burną. Tablečių nekramtykite. Nevirapine Teva galite gerti valgio metu arba nevalgę.

Ką daryti pavartojus per didelę Nevirapine Teva dozę?

Didesnės Nevirapine Teva dozės, negu nurodyta šiame pakuotės lapelyje ar gydytojo skirta, nevartokite. Koks poveikis galimas Nevirapine Teva perdozavus, žinoma mažai. Išgėrę didesnę negu reikia Nevirapine Teva dozę, kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Nevirapine Teva

Stenkitės nepraleisti dozės. Jeigu apie praleistą dozę prisiminsite praėjus ne daugiau kaip 8 val. nuo to laiko, kada ją turėjote gerti, praleistą dozę išgerkite kuo greičiau. Jeigu prisiminsite vėliau negu po 8 val., kitą dozę gerkite tik įprastiniu laiku.

Nustojus vartoti Nevirapine Teva

Visas dozes išgėrus reikiamu laiku:

- gerokai padidėja Jūsų vartojamo antiretrovirusinio vaistinių preparatų derinio veiksmingumas;

- sumažėja galimybė Jūsų ŽIV infekcijai tapti atsparia vartojamiems antiretrovirusiniams vaistams.

Svarbu kad Nevirapine Teva vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus tuos atvejus, kai gydytojas liepia vartojimą sustabdyti.

Jeigu Nevirapine Teva vartojimą nutrauksite ilgesniam negu 7 parų laikotarpiui, gydytojas nurodys gydymą pradėti vėl nuo 14 parų įvadinio laikotarpio (jis aprašytas aukščiau), prieš pradėdant vaisto vartoti 2 kartus per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Kaip nurodyta poskyryje “*Išpėjimai ir atsargumo priemonės*”, svarbiausias šalutinis Nevirapine Teva poveikis yra sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos bei sunkus kepenų pažeidimas. Tokios reakcijos daugiausiai pasireiškia per pirmąsias 18 gydymo Nevirapine Teva savaitių, todėl šiuo laikotarpiu ligoniui būtinas atidus gydytojo stebėjimas.

Jeigu pastebite bet kokių išbėrimo simptomų, nedelsdami informuokite gydytoją.

Paprastai odos išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems žmonėms galimas pūslinis išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. Buvo ir mirties atvejų. Tiek sunkus, tiek vidutinio sunkumo, tiek lengvas išbėrimas dažniausiai atsiranda per pirmas 6 gydymo savaites.

Jeigu atsiranda išbėrimas ir taip pat pykina, turite gydymą nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos. Jos gali reikšti anafilaksija (sunkia alergine reakcija) su tokiais simptomais kaip:

- išbėrimas
- veido patinimas
- sunkumas kvėpuoti (bronchų spazmas)
- anafilaksinis šokas

Padidėjusio jautrumo reakcijos taip pat gali pasireikšti kaip išbėrimas, susijęs su tokiais simptomais kaip:

- karščiavimas
- pūslių atsiradimas odoje
- burnos opos
- akių uždegimas
- veido patinimas
- viso kūno patinimas
- dusulys
- raumenų ir sąnarių skausmas
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija)
- bendrasis negalavimas
- sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai (kepenų ar inkstų pažeidimas)

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda išbėrimas ar bet koks kitoks šalutinis padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos poveikis. Tokios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Nevirapine Teva vartojantiems žmonėms buvo kepenų funkcijos sutrikimo atvejų, įskaitant kelis atvejus kepenų uždegimo (hepatito), kuris gali būti staigus ir stiprus (žaibinis hepatitas), ir kepenų funkcijos nepakankamumą, kurie gali baigtis mirtimi.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda bet kuris iš šių klinikinių kepenų funkcijos pažeidimo simptomų:

- apetito netekimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas,
- odos pageltimas (gelta),
- pilvo skausmas.

Žemiau aprašytas šalutinis poveikis, kuris buvo pacientams gydomiems nevirapinu.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių):

- išbėrimas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- galvos skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- skystos išmatos (viduriavimas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- pavargimo jausmas (nuovargis);
- karščiavimas;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 žmonių):

- alerginė reakcija, pasireiškianti išbėrimu, veido patinimu, kvėpavimo pasunkėjimu (bronchų spazmu) arba anafilaksinis šokas;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- odos pageltimas (gelta);
- sunkūs, gyvybei pavojingi odos išbėrimai (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- dilgėlinė (urtikarija);
- skysčio sankaupa po oda (angioneurozinė edema);
- sąnarių skausmas (artralgija).
- raumenų skausmas (mialgija);
- fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje;
- kraujospūdžio padidėjimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1 000 žmonių):

- staigus, stiprus kepenų uždegimas (žaibiškas hepatitas).
- medikamentinė reakcija, susijusi su sisteminiais simptomais (medikamentinė reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais).

Nevirapino vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, buvo tokių reiškinių:

- raudonųjų kraujo ląstelių arba trombocitų kiekio sumažėjimas;
- kasos uždegimas;
- odos jautrumo sumažėjimas arba nenormalūs jautimai odoje.

Paprastai šie reiškiniai siejami su kitais antiretrovirusiniais vaistais, tačiau jie galimi ir tuo atveju, jeigu kartu su jais vartojamas Nevirapine Teva, nors nepanašu kad juos sukeltų Nevirapine Teva.

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Vaikams dažniau sumažėja baltųjų kraujo ląstelių kiekis (pasireiškia granulocitopenija). Be to, jiems dažniau galimas raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), kuris gali būti susijęs su nevirapino poveikiu. Pasireiškus bet kokiam šalutiniam poveikiui, kaip ir išbėrimui, informuokite gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nevirapine Teva

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nevirapine Teva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nevirapinas. Kiekvienoje tabletėje jo yra 200 mg (nevirapino anhidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, povidonas K 25, karboksietilkrakmolo A natrio druska, koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas.

Nevirapine Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tabletės yra baltos, ovalios, abipusiai išgaubtos. Viena jų pusė yra ženklinta įspaudais „N“, vagelė ir „200“. Kitoje pusėje įspauda vagelė. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Nevirapine Teva tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra po 14 tablečių (kalendorinė pakuotė), 60 arba 120 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,

4042 Debrecen,
Vengrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tel: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas