

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nevirapine Teva 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg nevirapīna (bezūdens veidā) (*Nevirapine*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 168 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes. Vienā pusē ir gravējums ar "N", dalījuma līnija un "200". Otrā pusē ir iegravēta dalījuma līnija. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nevirapine Teva lieto kombinētas antiretrovirālas terapijas sastāvā HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, pusaudžiem un visa vecuma bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vislielākā pieredze ar nevirapīnu ir kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Turpmākas terapijas izvēle pēc nevirapīna jāpamato ar klīnisku pieredzi un rezistences pārbaudi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Nevirapine Teva drīkst ordinēt ārsts, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pacienti no 16 gadu vecuma

Ieteicamā Nevirapine Teva deva ir viena 200 mg tablete dienā pirmajās 14 dienās (ir konstatēts, ka šis sākotnējais periods jāievēro, lai samazinātu izsitumu biežumu), pēc tam ordinē pa vienai 200 mg tabletei divas reizes dienā kombinācijā ar vismaz diviem papildus antiretrovirāliem līdzekļiem.

Pacientiem, kuri nevar norīt tabletes vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, vai kuru ķermeņa virsmas laukums pēc Mostellera formulas ir mazāks par 1,25 m², ir pieejamas citas nevirapīnu saturošas perorālas zāļu formas, kuras jālieto, ja nepieciešams.

Ja aizmirstās devas fakts ir konstatēts 8 stundu laikā, pacientam deva jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja ir pagājušas vairāk kā 8 stundas no vajadzīgā brīža, pacientam jālieto jau nākošā deva paredzētajā laikā.

Kas jāievēro dozējot

Pacientiem, kuriem pirmo 14 dienu laikā, lietojot Nevirapine Teva devu 200 mg/dienā parādās izsitumi, Nevirapine Teva devu nedrīkst paaugstināt, kamēr neizzūd izsitumi. Atsevišķi izsitumu

gadījumi rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu). 200 mg dienas devu nevajadzētu lietot ilgāk par 28 dienām, kad arī jāizlemj par alternatīvas terapijas uzsākšanu, sakarā ar iespējamo nepietiekamas iedarbības un rezistences risku.

Pacientiem, kuri pārtraukuši nevirapīna lietošanu ilgāk par 7 dienām, jāordinē rekomendētās devas izmantojot divu nedēļu uzsākšanas perioda režīmu.

Var rasties toksicitāte, kuras dēļ jāpārtrauc Nevirapine Teva lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nevirapīna lietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, kam nepieciešama dialīze, tiek rekomendēta papildus 200 mg nevirapīna deva pēc katras dialīzes. Pacientiem ar $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min nav nepieciešama devas korekcija, skatīt 5.2. apakšpunktu.

Aknu darbības traucējumi

Nevirapīnu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Augstāk minētā Nevirapine Teva 200 mg tablešu dozēšanas shēma ir derīga lielākiem bērniem, īpaši pusaudžiem, jaunākiem par 16 gadiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg vai kuru ķermeņa virsmas laukums pēc Mostellera formulas pārsniedz $1,25 \text{ m}^2$.

Lietošanas veids

Tabletēm jāuzdzer šķidrums, tās nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt. Nevirapine Teva var lietot gan ēšanas laikā, gan neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Atkārtota ordinēšana pacientiem, kuriem bijis nepieciešams ilgstošs pārtraukums stipri izteiktu izsitumu, izsitumu kopā ar konstitucionāliem simptomiem, izsitumu un paaugstinātas jutības reakciju vai klīniska hepatīta dēļ nevirapīna lietošanas laikā.

Pacienti ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C), kā arī gadījumos, kad pirms terapijas ASAT vai ALAT pārsniedz 5 ULN (5 normas augšējās robežas), terapiju drīkst sākt tikai tad, kad ASAT/ALAT stabilizējas zem 5 ULN (5 normas augšējās robežas).

Atkārtota nozīmēšana pacientiem, kuriem iepriekšējā nevirapīna lietošanas reizē ASAT vai ALAT > 5 ULN (5 normas augšējās robežas) un agrāk, atkārtoti ordinējot nevirapīnu, novērotas aknu funkcijas novirzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem, jo var pazemināties nevirapīna plazmas koncentrācija un samazināties tā klīniskā iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevirapine Teva drīkst lietot tikai kopā ar vismaz 2 citiem antiretrovirāliem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevirapine Teva nedrīkst lietot kā vienīgo antiretrovirālo līdzekli, jo monoterapija ar jebkuru antiretrovirālo līdzekli izraisa vīrusa rezistenci.

Pirmās 18 terapijas nedēļas ar nevirapīnu ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra pacienta kontrole, lai izslēgtu iespējamo smago un dzīvību apdraudošo ādas reakciju parādīšanos (ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) gadījumus un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN)) un smagu hepatītu/aknu mazspēju. Vislielākais aknu un ādas reakciju risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr, jebkura aknu bojājuma risks turpinās ilgāk par šo periodu un monitorēšana jāturpina ar nelieliem intervāliem. Sieviešu dzimums un paaugstināts CD4 šūnu skaits ($>250/\text{mm}^3$ pieaugušām sievietēm un $>400/\text{mm}^3$ pieaugušiem vīriešiem) uzsākot nevirapīna terapiju, ir saistīts ar lielāku aknu blakusparādību risku, ja pacientam ir konstatēta HIV-1 RNS vīrusu koncentrācija plazmā ≥ 50 kopijām/ml nevirapīna terapijas sākumā. Tā kā nopietna un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte tika novērota kontrolētos un nekontrolētos pētījumos pārsvarā pacientiem ar HIV-1 vīrusu koncentrāciju plazmā 50 kopijas/ml vai vairāk, nevirapīnu nedrīkstētu nozīmēt pieaugušām sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs 250 šūnām/ mm^3 vai pieaugušiem vīriešiem ar CD4 šūnu skaitu virs 400 šūnām/ mm^3 , kuriem plazmā ir konstatēta HIV-1 RNS, ja vien ieguvums pārsniedz risku. Dažos gadījumos aknu bojājums ir progresējis neskatoties uz ārstēšanas pārtraukšanu. Pacientiem, kuriem attīstās hepatīta pazīmes vai simptomi, smagas ādas reakcijas vai paaugstinātas jutības reakcijas, jāpārtrauc nevirapīna lietošana un nekavējoties jāveic medicīniskais izvērtējums. Nevirapīnu nedrīkst atsākt pēc smagām aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Stingri jāievēro deva, īpaši 14 dienu sākuma periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, galvenokārt pirmo 6 terapijas nedēļu laikā novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot nāves gadījumus. Tās ietvēra Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermālu nekrolīzi un paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem, konstitucionālām izmaiņām un orgānu traucējumiem. Pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā pacients intensīvi jākontrolē. Pacienti uzmanīgi jākontrolē, ja parādās izolēti izsitumi. Ārstēšana ar nevirapīnu ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās stipri izteikti izsitumi, vai izsitumi, kam pievienojas konstitucionāli simptomi (piemēram, drudzis, bullu veidošanās, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, muskuļu vai locītavu sāpes vai vispārējs vājums), ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi. Nevirapīna lietošana ilgstoši jāpārtrauc, ja pacientam parādās paaugstinātas jutības reakcijas (izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem vienlaikus ar orgānu traucējumiem, piemēram, hepatītu, eozinofiliju, granulocitopēniju un nieru disfunkciju), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Nevirapine Teva ordinēšana devās, kas pārsniedz ieteicamās devas, var palielināt ādas reakciju, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes, biežumu un smagumu.

Pacientiem, kam nevirapīna lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rabdomiolīze.

Ir zināms, ka lietojot kopā ar prednizonu (40 mg/dienā pirmo 14 ārstēšanas dienu laikā ar nevirapīnu) ar nevirapīna saistīto izsitumu biežums nesamazinājās, izsitumu pastiprināšanās varēja būt saistīta ar izsitumu incidences un smaguma pieaugumu nevirapīna terapijas pirmo 6 nedēļu laikā.

Ir identificēti daži nopietnu ādas reakciju attīstības riska faktori; tie ir 200 mg dienā sākumdevas neievērošana, uzsākot ārstēšanas kursu, un novilcināta konsultācija ar ārstu, parādoties sākotnējiem

simptomiem. Sievietēm ir augstāks izsitumu attīstības risks nekā vīriešiem, lietojot nevirapīnu vai nevirapīnu nesaturošu terapiju.

Pacienti jāinformē, ka vislielākā nevirapīna toksicitāte saistīta ar izsitumiem. Pacienti jāzina, ka, parādoties jebkādiem izsitumiem, nekavējoties jāinformē ārsts, pēc sākotnējo izsitumu parādīšanās ārsta konsultāciju nekādā gadījumā nevajag novilcināt. Lielākajā daļā gadījumu ar nevirapīna lietošanu saistītie izsitumi parādās pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tāpēc pacientu šai periodā rūpīgi jānovēro, lai varētu konstatēt izsitumu parādīšanos. Pacients jāinformē, ka, parādoties izsitumiem, divu pirmo terapijas nedēļu laikā, nedrīkst paaugstināt devu, kamēr izsitumi neizzūd. 200 mg dienas devu nevajadzētu lietot ilgāk par 28 dienām, kad arī jāizlemj par alternatīvas terapijas uzsākšanu, sakarā ar iespējamo nepietiekamas iedarbības un rezistences risku.

Jebkuram pacientam ar izteiktiem izsitumiem vai izsitumiem kopā ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, bulloziem izsitumiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, muskuļu vai locītavu sāpēm vai vispārēju vājumu, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un nekavējoties jāveic medicīniskais izvērtējums. Šādiem pacientiem nevirapīna lietošanu nedrīkst atsākt.

Ja ir aizdomas, ka izsitumi pacientiem saistīti ar nevirapīna lietošanu, jāveic aknu funkcijas pārbaudes tests. Pacienti ar mērenu un smagu enzīmu paaugstināšanos (ASAT vai ALAT > 5 ULN), ilgstoši jāpārtrauc nevirapīna lietošana.

Ja parādās paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem un konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artrālģiju, mialģiju un limfadenopātiju, un iesaistās orgānu traucējumi, piemēram, hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija, nevirapīna terapija ilgstoši jāpārtrauc, un to nedrīkst atjaunot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu reakcijas

Pacienti, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagu, dzīvībai bīstamu hepatotoksicitāti, ieskaitot fatālu zibensveida hepatītu. Pirmās 18 terapijas nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama rūpīga uzraudzība. Vislielākais aknu blakusparādību risks vērojams pirmo 6 terapijas nedēļu laikā. Tomēr risks saglabājas arī pēc šī perioda, tāpēc monitorēšana ar biežiem laika intervāliem jāturpina visu terapijas laiku.

Pacienti, kam nevirapīna lietošanas laikā parādījās ādas un/vai aknu reakcijas, tika novērota rabdomiolīze.

Paaugstināts ASAT vai ALAT līmenis ($\geq 2,5$ ULN (2,5 normas augšējās robežas)) un/vai vienlaikus B un/vai C hepatīts antiretrovirālās terapijas sākumā saistīts ar lielāku aknu blakusparādību risku vispārējās antiretrovirālās terapijas laikā, ieskaitot terapijas shēmas ar nevirapīnu.

Iepriekš neārstētām sievietēm ar paaugstinātu CD4 šūnu skaitu nevirapīna terapijas sākumā ir paaugstināts aknu blakusparādību risks. Sievietēm ir trīsreiz lielāks simptomātisku, bieži ar izsitumiem saistītu aknu notikumu risks nekā vīriešiem (5,8% salīdzinot ar 2,2%), un abu dzimumu iepriekš neārstētiem pacientiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un palielinātu CD4 šūnu skaitu uzsākot nevirapīna lietošanu ir palielināts simptomātisku aknu notikumu risks. Retrospektīvā pārskatā, pārsvarā par pacientiem ar HIV-1 vīrusu slodzi 50 vai vairāk kopiju/ml plazmā, sievietēm ar CD4 šūnu skaitu >250 šūnām/mm³ bija 12 reizes augstāks simptomātisku aknu blakusparādību risks salīdzinot ar sievietēm, kurām CD4 šūnu skaits bija <250 šūnām/mm³ (11,0% salīdzinot ar 0,9%). Palielinātu risku konstatēja vīriešiem ar nosakāmām HIV-1 RNS plazmā un CD4 šūnu skaitu >400 šūnām/mm³, salīdzinot ar vīriešiem, kuriem CD4 šūnu skaits bija <400 šūnām/mm³ (6,3% salīdzinot ar 1,2%). Šis palielinātais toksicitātes risks, pamatojoties uz CD4 skaita sliekšņiem, netika konstatēts pacientiem ar nenosakāmu HIV-1 vīrusu slodzi plazmā (<50 kopiju/ml).

Pacienti jāinformē, ka aknu reakcijas ir nozīmīgākā nevirapīna toksicitāte, un tāpēc pirmo 18 ārstēšanas nedēļu laikā nepieciešama stingra kontrole. Pacienti jāinformē, ka simptomu parādīšanās

gadījumā, kas norāda uz hepatītu, jāapsver nevirapīna pārtraukšana un nekavējoties jāveic medicīniskais izvērtējums, ieskaitot aknu funkcionālo testu pārbaudi.

Aknu darbības uzraudzība

Pirms ārstēšanas ar nevirapīnu uzsākšanas un terapijas laikā ar noteiktiem intervāliem jāveic klīniskās bioķīmijas testi, ieskaitot aknu funkcijas testus.

Ir ziņots par novirzēm aknu funkcijas testos nevirapīna lietošanas laikā, dažreiz terapijas pirmajās nedēļās.

Bieži aprakstīta asimptomātiska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, un tās dēļ nav nepieciešams pārtraukt nevirapīna lietošanu. Asimptomātiska GGT paaugstināšanās nav kontrindikācija terapijas turpināšanai.

Aknu testi jākontrolē ik pēc divām nedēļām pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā, trešajā mēnesī un pēc tam pārbaudes jāveic regulāri. Aknu testi jāpārbauda, ja pacientam parādās pazīmes vai simptomi, kas liecina par hepatītu un/vai paaugstinātu jutību.

Ja pirms terapijas vai tās laikā ASAT vai ALAT $\geq 2,5$ ULN, tad aknu testi jākontrolē biežāk, regulāru klīnisku vizīšu laikā. Nevirapīnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ASAT vai ALAT pirms terapijas pārsniedz 5 ULN, kamēr ASAT/ALAT nostabilizējas < 5 ULN (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstam un pacientam jābūt piesardzīgam, lai konstatētu hepatīta pirmās pazīmes, tās var būt anoreksija, slikta dūša, dzelte, bilirubinūrija, aholiski izkārnījumi, hepatomegālija vai aknu sāpīgums. Pacients jāinformē, ka, parādoties šiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.

Ja terapijas laikā ASAT vai ALAT palielinās > 5 ULN, nevirapīnālietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja ASAT vai ALAT atgriežas līdz pamatrādītājam un pacientam nav klīnisku hepatīta, izsitumu, konstitucionālu traucējumu vai orgānu bojājumu pazīmju vai simptomu, individuāli izvērtējot, var būt iespējams atsākt nevirapīna lietošanu, sākumā ordinējot pa 200 mg/dienā 14 dienas, turpinot ar 400 mg dienā. Šajos gadījumos nepieciešama biežāka aknu kontrole. Ja aknu funkcijas traucējumi atkārtojas, nevirapīna lietošana ilgstoši jāpārtrauc.

Ja parādās klīnisks hepatīts, kam raksturīga anoreksija, slikta dūša, vemšana, dzelte UN laboratorijas testu rezultāti (kā, piemēram, mērenas vai smagas aknu funkcijas novirzes, neskaitot GGT), nevirapīna lietošana ilgstoši jāpārtrauc. Nevirapīnu nedrīkst atkārtoti ordinēt pacientiem, kam nevirapīna lietošanas ilgstoša pārtraukšana bija nepieciešama nevirapīna izraisīta klīniskā hepatīta dēļ.

Aknu reakcijas

Pacientiem ar smagām aknu pamatslimībām nevirapīna lietošanas drošība un efektivitāte nav noteikta. Nevirapīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (Child-Pugh C, skatīt 4.3. apakšpunktu). Farmakokinētisko pētījumu rezultāti liecina, ka jāievēro piesardzība, ja nevirapīnu ordinē pacientiem ar mērenu aknu disfunkciju (Child-Pugh B). Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovirālu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu aknu blakusparādību risks. Ja pacients vienlaikus lieto antivirālu terapiju B vai C hepatītam, lūdzu iepazīstties ar atbilstošu produktu informāciju.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas antiretrovirālas terapijas laikā palielinās aknu funkcijas traucējumu biežums, uzraudzība jāveic atbilstoši standarta praksei. Ja šādiem pacientiem pasliktinās aknu slimība, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana.

Citi brīdinājumi

Pēc ekspozīcijas profilakse: ir ziņots, ka ar HIV-neinficētiem indivīdiem, kuri saņēma daudzkārtīgas nevirapīna devas pēc-ekspozīcijas-profilaksē (PEP), novēroja smagu hepatotoksicitāti, ieskaitot aknu mazspēju ar nepieciešamu transplantāciju; lietošana nebija aprobēta. Nevirapīna lietošana specifiskā PEP pētījumā nav izvērtēta, īpaši attiecībā uz ārstēšanās ilgumu, un tādēļ ir ļoti neieteicama.

Nevirapīns kombinētajā terapijā nav ārstniecības līdzeklis HIV-1 infekcijas gadījumā; pacientiem var turpināties HIV-1 infekcijas progresēšana, ieskaitot oportūnistiskās infekcijas.

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot antiretrovirālu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, izņemot Depo- medroksiprogesterona acetātu (DMPA), sievietēm, kas lieto Nevirapīnu Teva, nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Šī iemesla dēļ un arī, lai mazinātu HIV transmisijas risku, rekomendē barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus). Turklāt, ja nevirapīna lietošanas laikā izmanto postmenopauzes hormonālos līdzekļus, tā terapeitiskais efekts jākontrolē.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīnisko pētījumu laikā nevirapīna lietošana ir bijusi saistīta ar ABL holesterīna koncentrācijas palielināšanos un vispārēju kopējās un ABL holesterīna koncentrācijas attiecības uzlabošanos. Tomēr tā kā specifiski pētījumi nav veikti, šo konstatēto faktu klīniskā nozīme nav zināma. Bez tam, nevirapīna lietošana nav izraisījusi glikozes traucējumus.

Osteonekroze: tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto antiretrovirālo terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pieejamie farmakokinētiskie dati liecina, ka nav ieteicams vienlaicīgi lietot rifampicīnu un nevirapīnu. Bez tam, nav ieteicama Nevirapīnu Teva un sekojošu preparātu vienlaicīga lietošana: efavirenzs, ketokonazols, delavirdīns, etravirīns, rilpivirīns, elvitegravīrs (kombinācijā ar kobicistatu), atazanavīrs

(vienlaicīgi lietots ar ritonavīru), boceprevīrs, fosamprenavīrs (ja netiek lietots vienlaicīgi ar zemas devas ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatrikajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu sasilšanu, ir palielināts granulocitopēnijas risks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdzi hematoloģiskajiem raksturlielumiem.

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles satur 336 mg laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, piemēram, galaktozēmiju, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevirapīns ir CYP3A un potenciāls CYP2B6 induktors, kura maksimālā ierosinošā darbība rodas 2-4 nedēļu laikā pēc daudzu devu terapijas sākšanas.

Šādi metabolizējama savienojumu koncentrācija plazmā var samazināties, lietojot kopā ar nevirapīnu. Lietojot kombinācijā ar nevirapīnu ieteicama P450 metabolizētu zāļu terapeitiskās efektivitātes rūpīga uzraudzība.

Nevirapīna absorbciju neietekmē ēdiens, antacīdi vai zāles, kas veidotas ar sārmainu buferlielu.

Mijiedarbības dati ir prezentēti kā ģeometriskais vidējais ar 90% ticamības intervālu (90% TI), kad šādi dati bija pieejami. NN = Nav nosakāms, ↑ = Palielināts, ↓ = Samazināts, ↔ = Nav efekta

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Antiretrovirāli līdzekļi		
NRTI		
Didanozīns 100-150 mg 2 reizes dienā	Didanozīna AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanozīna C _{min} NN Didanozīna C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozīnu vienlaikus ar Nevirapīnu Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Emtricitabīns	Emtricitabīns nav cilvēka CYP 450 enzīmu inhibitors.	Emtricitabīnu vienlaikus ar Nevirapīnu Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Abakavīrs	Abakavīrs neinhibē citohroma P450 izoformas cilvēka aknu mikrosomās.	Abakavīru vienlaikus ar Nevirapīnu Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Lamivudīns 150 mg 2 reizes dienā	Nav lamivudīna šķietamā klīrensa un izkļiedes tilpuma pārmaiņu, kas liecina, ka nevirapīns neveicina lamivudīna klīrensu.	Lamivudīnu vienlaikus ar Nevirapīnu Teva var lietot bez devas pielāgošanas.

Stavudīns: 30/40 mg 2 reizes dienā,	Stavudīna AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudīna C _{min} NN Stavudīna C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapīns: salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaužu rezultātiem, līmenis nemainījās.	Stavudīnu vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Tenofovīrs 300 mg dienā	Tenofovīra līmenis plazmā saglabājās nemainīgs, to lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu. Tenofovīrs neietekmēja nevirapīna līmeni plazmā.	Tenofovīru vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Zidovudīns 100-200 mg 3 reizes dienā	Zidovudīna AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudīna C _{min} NN Zidovudīna C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapīns: Zidovudīns neietekmēja nevirapīna farmakokinētiku.	Zidovudīnu vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas. Ar zidovudīnu bieži ir saistīta granulocitopēnija. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem nevirapīnu un zidovudīnu, jo īpaši pediatriskajiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri saņem lielākas zidovudīna devas, un pacientiem ar nepietiekamām kaulu smadzeņu rezervēm, jo īpaši pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu saslimšanu, ir palielināts granulocitopēnijas rīks. Šādiem pacientiem rūpīgi jāseko līdz hematoloģiskajiem raksturlielumiem.
NNRTI		
Efavirenzs 600 mg dienā	Efavirenza AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenza C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenza C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Vienlaicīga efavirenza un Nevirapine Teva lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu) papildus toksicitātes dēļ. Turklāt šāda vienlaicīga lietošana neuzlabo efektivitāti, salīdzinot ar NNRTI monoterapiju (2NN pētījuma rezultātus skatīt 5.1. apakšpunktā).
Delavirdīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Nevirapine Teva lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Etravirīns	Etravirīna lietošana vienlaicīgi ar nevirapīnu var izraisīt	Nevirapine Teva lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav

	nozīmīgu etravirīna koncentrācijas plazmā pazemināšanos un etravirīna terapeitiskā efekta zudumu.	ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Nevirapine Teva lietošana vienlaicīgi ar NNRTI nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
PI		
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg dienā 400/100 mg dienā	Atazanavīrs/r 300/100 mg: Atazanavīra/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavīra/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavīra/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanavīrs/r 400/100 mg: Atazanavīra/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavīra/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavīra/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (salīdzinot ar 300/100 mg bez nevirapīna) Nevirapīna AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapīna C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapīna C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Atazanavīra/ritonavīra kombinācija ar Nevirapine Teva nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/ritonavīrs 400/100 mg 2 reizes dienā	Darunavīra AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavīra C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavīra C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapīna AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapīna C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapīna C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavīru lietot vienlaicīgi ar Nevirapine Teva var bez devas pielāgošanas.
Fosamprenavīrs 1400 mg 2 reizes dienā	Amprenavīra AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavīra C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavīra C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)	Nevirapine Teva nav ieteicams lietot kopā ar fosamprenavīru, ja fosamprenavīru nelieto vienlaikus ar ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Nevirapīna AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapīna C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapīna C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs 700/100 mg 2 reizes dienā	Amprenavīra AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavīra C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavīra C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapīna AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapīna C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapīna C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavīru/ritonavīru vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Lopinavīrs/ritonavīrs (kapsulas) 400/100 mg 2 reizes dienā	Pieaugušie pacienti: Lopinavīra AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavīra C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavīra C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Kombinējot ar Nevirapine Teva, ieteicams paaugstināt lopinavīra/ritonavīra devu līdz 533/133 mg (4 kapsulas) vai 500/125 mg (5 tabletes) divreiz dienā ēšanas laikā. Nevirapine Teva lietojot kombinācijā ar lopinavīru, deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs/ritonavīrs (šķīdums iekšķīgai lietošanai) 300/75 mg/m ² 2 reizes dienā	Bērni: Lopinavīra AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavīra C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavīra C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bērniem, lietojot kombinācijā ar Nevirapine Teva, jāapsver lopinavīra/ritonavīra devas palielināšana līdz 300/75 mg/m ² divreiz dienā kopā ar ēdienu īpaši tiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par samazinātu jutību pret lopinavīru/ritonavīru.
Ritonavīrs 600 mg 2 reizes dienā	Ritonavīra AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavīra C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavīra C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapīns: vienlaicīga lietošana ar ritonavīru nerada klīniski nozīmīgas nevirapīna līmeņa plazmā pārmaiņas.	Ritonavīru vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Sakvinavīrs/ritonavīrs	Ierobežoti pieejamie dati par sakvinavīra mīksto želatīna kapsulu lietošanu kopā ar ritonavīru neliecina par klīniski nozīmīgu sakvinavīra mijiedarbību, lietojot vienlaikus ar ritonavīru un nevirapīnu.	Sakvinavīru/ritonavīru vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.

Tipranavīrs/ritonavīrs 500/200 mg 2 reizes dienā	Nav veikti specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi. Ierobežoti IIa fāzes pētījuma, kurā piedalās ar HIV inficēti pacienti, dati liecina par klīniski nenozīmīgu TPV C _{min} samazināšanos par 20%.	Tipranavīru vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Iekļūšanu šūnā kavējošas zāles		
Enfuvirtīds	Metabolisma veida dēļ, nav gaidāma klīniski nozīmīga farmakokinētiska enfuvirtīda un nevirapīna mijiedarbība.	Enfuvirtīdu vienlaikus ar Nevirapine Teva var lietot bez devas pielāgošanas.
Maravīroks 300 mg dienā	Maravīroka AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maravīroka C _{min} NN Maravīroka C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52), salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaudi rezultātiem. Nevirapīna koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	Maravīroku un Nevirapine Teva var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Integrāzes inhibitori		
Elvitegravīrs/ kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. Kobicistats, citohroma P450 3A inhibitors nozīmīgi inhibē aknu enzīmus, tāpat kā citus metabolisma ceļus. Tādēļ, to vienlaicīga lietošana radīs nevirapīna un kobicistata līmeņa plazmā pārmaiņas.	Nevirapine Teva vienlaicīga lietošana ar elvitegravīru (kombinācijā ar kobicistatu) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Raltegravīrs 400 mg 2 reizes dienā	Nav pieejami klīniski dati. Raltegravīra metabolisma veida dēļ mijiedarbība nav gaidāma.	Raltegravīru un Nevirapine Teva var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Antibiotikas		
Klaritromicīns 500 mg 2 reizes dienā	Klaritromicīna AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicīna C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicīna C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolīta 14-OH klaritromicīna AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolīta 14-OH klaritromicīna C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolīta 14-OH klaritromicīna C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapīna AUC ↑ 1,26 Nevirapīna C _{min} ↑ 1,28 Nevirapīna C _{max} ↑ 1,24,	Klaritromicīna iedarbība bija ievērojami samazināta, 14-OH metabolīta iedarbība bija palielināta. Klaritromicīna aktīvajam metabolītam ir samazināta aktivitāte pret <i>Mycobacterium avium</i> intracelulāro kompleksu, kopējā efektivitāte pret patogēnu var būt izmainīta. Jāapsver klaritromicīnam alternatīvu līdzekļu, piemēram, azitromicīna lietošana. Ieteicama aknu patoloģiju rašanās stingra uzraudzība.

	salīdzinot ar iepriekš veikto pārbažu rezultātiem.	
Rifabutinā 150 vai 300 mg dienā	Rifabutinā AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutinā C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutinā C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutinā AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutinā C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolīta 25-O-dezacetilrifabutinā C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Ziņots par klīniski nenoīmīgu nevirapīna šķietamā klīrensa palielināšanos (par 9%), salīdzinot ar iepriekšējiem datiem.	Nav noīmīgas ietekmes uz rifabutinā un nevirapīna vidējiem farmakokinētikas (FK) parametriem. Rifabutinā un Nevirapīne Teva var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas. Tomēr, augstas interindividuālās mainības dēļ dažiem pacientiem var novērot izteiktu rifabutinā iedarbības pastiprināšanos, un var būt lielāks rifabutinā toksicitātes risks, tādēļ, vienlaikus lietojot, jāievēro piesardzība.
Rifampicīns 600 mg dienā	Rifampicīna AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicīna C_{min} NN Rifampicīna C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapīna AUC ↓ 0,42 Nevirapīna C_{min} ↓ 0,32 Nevirapīna C_{max} ↓ 0,50, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbažu rezultātiem.	Nevirapīne Teva un rifampicīnu nav ieteicams lietot kombinācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir maz klīnisku datu par Nevirapīne Teva devas pielāgošanu, lietojot vienlaikus ar rifampicīnu. Ārstiem, kam jāārstē pacienti, kas vienlaicīgi ir inficēti ar tuberkulozi un saņem Nevirapīne Teva, jāapsver rifampicīna kombinācijas aizstāšana ar rifabutinā.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Flukonazols 200 mg dienā	Flukonazola AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazola C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazola C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapīns: ietekme: ↑100%, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbažu datiem, kad nevirapīns tika lietots viens pats.	Lietoja šīs zāles vienlaicīgi, paaugstinātas Nevirapīne Teva iedarbības riska dēļ jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jāuzrauga.
Itrakonazols 200 mg dienā	Itrakonazola AUC ↓ 0,39 Itrakonazola C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazola C_{max} ↓ 0,62 Nebija noīmīgas nevirapīna farmakokinētikas raksturlielumu atšķirības.	Jāapsver itrakonazola devas palielināšanas nepieciešamība, ja šīs divas zāles tiek lietotas vienlaikus.

Ketokonazols 400 mg reizi dienā	Ketokonazola AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazola C _{min} NN Ketokonazola C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapīns: līmenis plazmā: ↑1,15-1,28, salīdzinot ar iepriekš veikto pārbaūžu rezultātiem.	Ketokonazolu un Nevirapine Teva nav ieteicams lietot vienlaicīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pretvīrusu līdzekļi hroniska B un C hepatīta gadījumā		
Adefovīrs	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un adefovīra antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta efektivitāte nav sagaidāma. Adefovīrs neietekmēja nevienu no zināmām CYP izoformām, kas iesaistās zāļu metabolismā cilvēkam un tiek izvadītas caur nierēm. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Adefovīru un Nevirapine Teva drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Boceprevīrs	Boceprevīru daļēji metabolizē CYP3A4/5. Boceprevīra un zāļu, kas inducē vai inhibē CYP3A4/5, vienlaicīga lietošana var pastiprināt vai pavājināt iedarbību. Boceprevīra minimālā koncentrācija plazmā samazinājās, lietojot to kopā ar NNRTI, kam ir līdzīgs metabolizēšanās veids kā nevirapīnam. Šīs novērotās boceprevīra minimālās koncentrācijas pazemināšanās klīniskais iznākums nav tieši vērtēts.	Boceprevīru un Nevirapine Teva nav ieteicams lietot vienlaicīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Entekavīrs	Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors. Entekavīra metabolisma ceļa dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Entekavīru un Nevirapine Teva drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Interferoni (pegilēts alfa-2a un alfa-2b interferons)	Interferoniem nepiemīt zināma ietekme uz CYP 3A4 vai 2B6. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Interferonus un Nevirapine Teva drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Ribavirīns	<i>In vitro</i> pētījumu rezultāti liecina par vāju nevirapīna un ribavirīna antagonismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), tas nav apstiprinājies klīniskajos pētījumos un samazināta	Ribavirīnu un Nevirapine Teva drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.

	efektivitāte nav sagaidāma. Ribavīrīns neinhibē citohroma P450 enzīmus, un nav pierādījumu no toksicitātes pētījumiem, ka ribavīrīns inducē aknu enzīmus. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	
Telaprevīrs	Aknās telaprevīru metabolizē CYP3A un tas ir P-glikoproteīna substrāts. Metabolismā var iesaistīties citi enzīmi. Telaprevīra un zāļu, kas inducē CYP3A un/vai P-gp, vienlaicīga lietošana var pazemināt telaprevīra koncentrāciju plazmā. Telaprevīra un nevirapīna mijiedarbības pētījums nav veikts, tomēr telaprevīra un NNRTI, kam ir līdzīgs metabolizēšanās veids kā nevirapīnam, mijiedarbības pētījumi liecināja par abu zāļu līmeņa pazemināšanos. Telaprevīra un efavirenza mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina, ka, vienlaicīgi lietojot telaprevīru un P450 induktorus, jāievēro piesardzība.	Jāievēro piesardzība, telaprevīru lietojot kopā ar nevirapīnu. Ja telaprevīru lieto kopā ar Nevirapine Teva, jāapsver tā devas pielāgošana.
Telbivudīns	Telbivudīns nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu sistēmas substrāts, induktors vai inhibitors. Telbivudīna metabolisma dēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.	Telbivudīnu un Nevirapine Teva drīkst lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Antacīdi līdzekļi		
Cimetidīns	Cimetidīns: nav gaidāma nozīmīga ietekme uz cimetidīna FK parametriem. Nevirapīna $C_{\min}$ ↑ 1,07	Cimetidīnu un Nevirapine Teva var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Antitrombotiski līdzekļi		
Varfarīns	Mijiedarbība starp nevirapīnu un antitrombotisko līdzekli varfarīnu ir kompleksa, un, lietojot vienlaicīgi, recēšanas laiks var gan saīsināties, gan pagarināties.	Jānodrošina rūpīga antikoagulācijas līmeņa uzraudzība.
Kontraceptīvie līdzekļi		
Depomedroksiprogesterona acetāts (DMPA) 150 mg ik pēc 3 mēnešiem	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{\min}$ ↔ DMPA $C_{\max}$ ↔ Nevirapīna AUC ↑ 1,20	Vienlaicīga nevirapīna lietošana neietekmē DMPA ovulāciju nomācošo darbību.

	Nevirapīna C _{max} ↑ 1,20	DMPA un Nevirapine Teva var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Etinilestradiols (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} NN EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Sievietēm, kas lieto Nevirapine Teva, nedrīkst lietot perorālos hormonālās kontracepcijas līdzekļus kā vienīgo kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atbilstošas hormonālās kontracepcijas līdzekļu (perorālu vai citādi lietojamu), izņemot DMPA, devas kombinācijā ar nevirapīnu nav noskaidrotas, ņemot vērā drošumu un efektivitāti.
Noretindrons (NET) 1,0 mg dienā	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} NN NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
Analģētiskie līdzekļi/opioidi		
Metadona individuāla pacienta deva	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C _{min} NN Metadona C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacienti, kas regulāri lieto metadonu, uzsākot ārstēšanu ar Nevirapine Teva, jānovēro, vai nerodas abstinences simptomi, un atbilstoši jāpielāgo metadona deva.
Augu valsts līdzekļi		
Asinszāle	Nevirapīna koncentrācija serumā var samazināties, to lietojot vienlaikus ar augu preparātiem, kas satur asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>). Tas notiek asinszāles izraisītās zāļu metabolisma enzīmu un/vai transporta proteīnu inducēšanas dēļ.	Augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst lietot vienlaikus ar Nevirapine Teva (skatīt 4.3 apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāli saturošu preparātu, jāpārbauda nevirapīna un, ja iespējams, vīrusu līmenis un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot asinszāles lietošanu, nevirapīna līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešama Nevirapine Teva devas pielāgošana. Asinszāles izraisītais efekts var saglabāties līdz 2 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas.

Cita informācija

Nevirapīna metabolīti: pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina, ka nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos neietekmē dapsona, rifabutīna, rifampicīna un trimetoprima/sulfametoksazola klātbūtne. Ketokonazols un eritromicīns būtiski inhibē nevirapīna hidroksilēto metabolītu veidošanos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes reproduktīvā vecumā perorālos kontraceptīvos līdzekļus nedrīkst izmantot kā vienīgo kontracepcijas metodi, jo nevirapīns var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Šobrīd pieejamie dati neuzrāda malformatīvu vai feto/neonatālu toksicitāti grūtniecēm. Uz šodien citi nozīmīgi epidemioloģiski dati nav pieejami. Veicot reprodukcijas pētījumus ar grūsnām žurkām un trušiem, teratogēna ietekme netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. Grūtniecēm nevirapīns nozīmējams, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakarā ar biežāk novēroto hepatotoksicitāti sievietēm ar CD4 šūnu skaitu virs 250 šūnām/mm³ un nosakāmām HIV-1 RNS plazmā (50 vai vairāk kopiju/ml), šis iemesls jāņem vērā apsverot terapijas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pietiekami daudz pierādījumu, lai pamatotu, ka palielinātā toksicitātes riska neesamība, kas novērota iepriekš ārstētām sievietēm, sākot nevirapīna terapiju, kurām ir nenosakāma vīrusu koncentrācija (mazāk nekā 50 kopiju/ml un HIV-1 plazmā) un CD4 šūnu skaits vairāk nekā 250 šūnu/mm³, attiecas arī uz grūtniecēm. Visos randomizētajos pētījumos, kas aplūkoja šo tēmu, netika iekļautas grūtnieces, un kohortu pētījumos, kā arī metaanalīzēs bija mazs grūtnieču skaits.

Barošana ar krūti

Nevirapīns viegli šķērso placentu un izdalās mātes pienā.

Lai izvairītos no postnatālas HIV transmisijas riska, tiek rekomendēts HIV-inficētām mātēm nebarot bērnu ar krūti, un, mātēm, kas lieto nevirapīnu, jāpārtrauc bērna zīdīšana.

Fertilitāte

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos žurkām konstatētas traucētas auglības pazīmes.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav specifisku pētījumu, lai novērtētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, pacienti jābrīdina, ka Nevirapīns Teva lietošanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā nogurums. Tādēļ jābūt uzmanīgiem vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus. Ja pacientiem rodas nogurums, tiem jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma apkopojums

Visu klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņots par sekojošām nevēlamām reakcijām, kas saistītas ar nevirapīna terapiju: izsitumiem, alerģiskām reakcijām, hepatītu, izmainītiem aknu funkcionāliem testiem, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpēm vēderā, nogurumu, drudzi, galvassāpēm un mialģiju.

Pēcreģistrācijas pieredze parāda, ka visnopietnākās blakusparādības ir Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze, smags hepatīts/aknu mazspēja un zāļu lietošanas radīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam raksturīgi izsitumi ar konstitucionāliem simptomiem, piemēram, drudzi, artralģiju, mialģiju un limfadenopātiju, plus viscerāli bojājumi, kā hepatīts, eozinofīlija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kad nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Ziņots par šādām nevēlamām reakcijām, kurām iespējama cēloņsakarība ar nevirapīna lietošanu. Blakusparādību biežuma noteikšana balstās uz klīnisko pētījumu datiem par notikumiem, kuriem domājams ir cēloņsakarība ar nevirapīna terapiju.

Biežums ir noteikts balstoties uz sekojošu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100, < 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži granulocitopēnija

Retāk anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži paaugstināta jutība (arī anafilaktiska reakcija, angioneirotiskā tūska, nātrene)
Retāk anafilaktiska reakcija
Reti zāļu lietošanas izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži galvassāpes

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži hepatīts (arī smaga un dzīvību apdraudoša hepatotoksicitāte) (1,9%)
Retāk dzelte
Reti zibensveida hepatīts (kas var būt letāls)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži izsitumi (12,5%)
Retāk Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermālā nekrolīze, kas var būt letāla (0,2%), angioneirotiskā tūska, nātrene

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk artralģija, mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži pireksija, nogurums

Izmeklējumi

Bieži aknu funkcionālo testu rezultātu pārmaiņas (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis; paaugstināts transamināžu līmenis; paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis; paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis; paaugstināts aknu enzīmu līmenis; hipertransamināzēmija)
Retāk: samazināts fosfātu līmenis asinīs, paaugstināts asinsspiediens

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pētījumā 1100.1090, no kura visvairāk (n=28) blakusparādību gadījumi tika saņemti, pacientiem placebo grupā granulocitopēnijas biežums bija augstāks (3,3%) nekā nevirapīna grupā (2,5%).

Anafilaktiska reakcija tika novērota pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, bet netika novērota randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos. Šīs reakcijas biežuma kategorija tika noteikta statistiski, pamatojoties uz kopējo pacientu skaitu (n=2718), kuri saņēma nevirapīnu klīniskajos pētījumos.

Samazināts fosfātu līmenis asinīs un paaugstināts asinsspiediens tika novērots klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot ar tenofovīru/emtricitabīnu.

Vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovirālas terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kombinēta antiretrovirāla terapija, kad nevirapīns tiek lietots kopā ar citām antiretrovirālām zālēm, tiek saistīta ar sekojošiem notikumiem: pankreatītu, perifērisku neiropātiju un trombocitopēniju.

Parasti šīs blakusparādības tiek asociētas ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, un tās varētu sagaidīt, lietojot šos līdzekļus kombinācijā ar nevirapīnu; maz ticams, ka tās izraisa nevirapīns. Retos gadījumos ir ziņots par hepatorenālu mazspējas sindromu.

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovirālo terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas antiretrovirālas terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Āda un zemādas audi

Visbiežāk nevirapīna klīniskā toksicitāte saistīta ar izsitumiem, kontrolētu pētījumu laikā ar nevirapīnu saistītus izsitumus konstatēja 12,5% pacientu, kas lietoja kombinēto terapiju.

Parasti izsitumi ir viegli vai mēreni, tie ir makulopapulāri, eritematozi ādas izsitumi, ar niezi vai bez tās, lokalizēti uz ķermeņa, sejas un ekstremitātēm. Ir ziņots par paaugstinātu jutību (anafilaktiskām reakcijām, angioneirotisko tūsku un nātreni). Izsitumi var būt kā vienīgais simptoms vai var rasties zāļu lietošanas izraisītas reakcijas ietvaros ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kam pievienojas tādi konstitucionāli simptomi kā drudzis, artrālģija, mialģija un limfadenopātija, plus orgānu traucējumi kā hepatīts, eozinofilija, granulocitopēnija un nieru disfunkcija.

Pacientiem, kurus ārstēja ar nevirapīnu, novēroja smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN). Ir ziņots par fatāliem SJS, TEN un zāļu lietošanas izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem gadījumiem. Lielākā daļā gadījumu smagi izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā, dažreiz nepieciešama hospitalizācija, vienam pacientam bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknas un žultsceļi

Visbiežāk novērotās novirzes laboratorijas testos bija aknu funkcijas testu rādītāju palielināšanās, ieskaitot ALAT, ASAT, GGT, kopējo bilirubīnu un sārmaino fosfatāzi. Visbiežāk novērota GGT asimptomātiska paaugstināšanās. Ir ziņots par dzeltes gadījumiem. Pacientiem, ko ārstēja ar nevirapīnu, novērota arī smaga un dzīvībai bīstama hepatotoksicitāte, ieskaitot fatālu zibensveida hepatītu. Visbiežākais smagu aknu blakusparādību vēstnesis bija paaugstināti aknu funkcijas testu rādītāji. Pirmās 18 ārstēšanas kursa nedēļas ir kritiskais periods, kurā nepieciešama stingra kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos ar 361 bērnu, kuru vairums tika ārstēti ar ZDV un/vai ddl, visbiežāk novērotās un ar nevirapīnu saistītās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušajiem. Granulocitopēnija tika biežāk novērota bērniem. Atklātā klīniskā pētījumā (ACTG 180) 5/37 bērnu (13,5%) granulocitopēnija tika novērtēta kā zāļu izraisīta. ACTG 245, dubultklā placebo kontrolētā pētījumā, nopietnas zāļu izraisītas granulocitopēnijas biežums bija 5/305 (1,6%). Ir ziņots par atsevišķiem pacientiem šajā populācijā, kam novērots Stīvensa-Džonsona sindroms vai Stīvensa-Džonsona/toksiskās epidermālās nekrolīzes pārejas sindroms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināms nevirapīna antidots, ko varētu lietot pārdozēšanas gadījumā. Ir ziņots par nevirapīna pārdozēšanas gadījumiem, lietojot devas 800-6000 mg dienā, līdz 15 dienām. Pacientiem parādījās tūska, mezglainā eritēma, nogurums, drudzis, galvassāpes, bezmiegs, slikta dūša, plaušu infiltrāti, izsitumi, vertigo, vemšana, transamināžu palielināšanās un ķermeņa masas samazināšanās. Visas šīs blakusparādības pēc nevirapīna lietošanas pārtraukšanas izzuda.

Pediatriskā populācija

Ziņots par vienu stipras, nejaušas pārdozēšanas gadījumu jaundzimušajiem. Ieņemtā deva 40 reižu pārsniedza ieteikto 2 mg/kg dienas devu. Novēroja vieglu izolētu neitropēniju un hiperlaktatēmiju, kas spontāni izzuda vienas nedēļas laikā bez jebkādam klīniskām komplikācijām. Pēc viena gada bērna attīstība joprojām bija normāla.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AG01.

Darbības mehānisms

Nevirapīns ir HIV-1 NNRTI. Nevirapīns ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitors, tomēr tam nepiemīt bioloģiski nozīmīga inhibējoša iedarbība uz HIV-2 reverso transkriptāzi vai eikariotiskajām α , β , γ vai δ DNS polimerāzēm.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Vidējā nevirapīna EC_{50} vērtība (50% no inhibējošās koncentrācijas) pret M HIV-1 izolātiem no radniecīgajām A, B, C, D, F, G un H grupām, kā arī cirkulējošajām rekombinētajām formām (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG un CRF12_BF, kuru replikācija notiek cilvēka embrija 293. tipa nieru šūnās, ir 63 nM. 2 923 klīnisko izolātu grupā, kurā dominēja B HIV-1 apakštipa klīniskie izolāti, vidējā EC_{50} vērtība bija 90 nM. Līdzīgas EC_{50} vērtības tika iegūtas, nevirapīna pretvīrusu aktivitāti nosakot perifēro asinu mononukleārajās šūnās, monocītu makrofāgu atvasinājumos vai limfoblastoīdu šūnu līnijā. Šūnu kultūrā nevirapīnam nebija pretvīrusu aktivitātes pret O grupas HIV-1 izolātiem vai HIV-2 izolātiem.

Kombinācijā ar efavirenu, nevirapīns *in vitro* izrādīja spēcīgu antagonistisku anti-HIV-1 aktivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu) un bija antagonistisks ar proteāzes inhibitoru ritonavīru vai kombinācijas inhibitoru enfuvirtīdu. Nevirapīns izrādīja sinerģisku anti-HIV-1 aktivitāti kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, sakvinavīru un tipranavīru, un NRTI abakavīru, didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

Nevirapīna anti-HIV-1 aktivitātei *in vitro* pretēji darbojās anti-HBV zāles adefovīrs un anti-HCV zāles ribavīrīns.

Rezistence

Šūnu kultūrās ir iegūti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret nevirapīnu (100-250 reizes mazāku). Atkarīgi no izmantotā vīrusa celma un šūnu līnijas, genotipa analīzes rezultāti pierādīja HIV-1 RT gēnu Y181C un/vai V106A mutācijas. Ja tika izvēlēts nevirapīns kombinācijā ar dažiem citiem NNRTI, laiks, līdz šūnu kultūrā parādījās rezistence pret nevirapīnu, nemainījās.

Analizējot genotipu izolātus, kas iegūti no antiretrovirālus līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem pēc viroloģiskas neveiksmes (n=71), kuri 48 nedēļas kombinācijā ar lamivudīnu vai stavudīnu nevirapīnu saņēma 1 reizi dienā (n=25) vai 2 reizes dienā (n=46), tika konstatēts, ka izolātos, kas iegūti attiecīgi 8 no 25 pacientiem un 23 no 46 pacientiem ir viens vai vairāki ar rezistenci pret NNRTI saistīti aizvietoējumi: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L un M230L.

Krustotā rezistence

In vitro novērota ātra HIV celmu, kuriem piemīt krustotā rezistence pret NNRTI, parādīšanās. Pēc viroloģiskas neveiksmes, lietojot nevirapīnu, paredzama krustota rezistence pret delavirdīnu un efavirenzu. Atkarīgi no rezistences testēšanas rezultātiem vēlāk iespējams izmantot efavirīnu saturošu terapijas shēmu. Krustota rezistence starp nevirapīnu un HIV proteāzes inhibitoriem, HIV integrāzes inhibitoriem vai HIV iekļuves inhibitoriem nav ticama, jo atšķiras iesaistītās enzīmu mērķa struktūras. Līdzīgā veidā pastāv maza krustotas rezistences iespēja starp nevirapīnu un NRTI, jo molekulas ar reverso transkriptāzi saistās dažādās vietās.

Klīniskie rezultāti

Nevirapīns ir ticis pētīts, gan ārstējot ar to pirmo reizi, gan atkārtoti.

Pētījumi ar terapiju nesaņēmušiem pacientiem

2NN pētījums

Dubultais nenukleozīdu pētījums 2NN bija randomizēts, nemaskēts prospektīvs daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta NNRTI nevirapīna, efavirenza un abu zāļu vienlaicīga lietošana.

1216 antiretrovirālu terapiju nesaņēmuši pacienti, kuriem pirms terapijas sākuma HIV-1 RNS kopiju koncentrācija plazmā pārsniedza 5000 kopijas/ml, tika iedalīti 48 nedēļas ilgai terapijai ar 400 mg nevirapīna vienu reizi dienā, 200 mg nevirapīna divas reizes dienā, 600 mg efavirenza vienu reizi dienā vai nevirapīnu (400 mg) un efavirenzu (800 mg) vienu reizi dienā kopā ar stavudīnu un lamivudīnu.

Primārais galauzstādījums (terapijas neveiksme) bija definēts kā HIV-1 RNS koncentrācijas samazināšanās plazmā par mazāk nekā 1 log₁₀ pirmo 12 nedēļu laikā vai sākot ar 24. nedēļu divas reizes pēc kārtas konstatētas vairāk nekā 50 kopijas/ml, vai slimības progresija.

Vidējais vecums bija 34 gadi un aptuveni 64 % pacientu bija vīrieši, bet grupās, kas saņēma nevirapīnu (2 reizes dienā) vai efavirenzu, vidējais CD4 šūnu skaits bija attiecīgi 170 un 190 šūnas/mm³. Nozīmīgu demogrāfisko parametru un sākotnējo raksturlielumu atšķirību starp grupām nebija.

Iepriekš noteiktie primārie efektivitāti raksturojošie parametri tika salīdzināti starp grupu, kas divas reizes dienā saņēma nevirapīnu, un efavirenza terapijas grupu.

No efektivitātes, kas tika noteikta pēc nesekmīgas terapijas gadījumu biežuma, un ne no viena terapijas neveiksmi raksturojošā parametra viedokļa, tostarp arī viroloģiskās neveiksmes viedokļa nevirapīna lietošana 2 reizes dienā un efavirenza shēma nozīmīgi neatšķīrās (p=0,091).

Vienlaicīga nevirapīna (400 mg) un efavirenza lietošana (800 mg) bija saistīta ar lielāku klīnisko nevēlamo blakusparādību, kā arī nesekmīgas terapijas gadījumu biežumu (53,1%). Tā kā terapijas shēma nevirapīns + efavirenzs papildu efektivitāti nenodrošināja un izraisīja vairāk nevēlamo blakusparādību nekā abu zāļu lietošana atsevišķi, šī shēma nav ieteicama.

20% pacientu, kuriem bija nozīmēts nevirapīns divas reizes dienā, un 18% pacientu, kuriem bija nozīmēts efavirenzs, tika novērota vismaz viena 3. vai 4. smaguma pakāpes klīniskā blakusparādība. Kā klīniska blakusparādība aprakstīts klīniskais hepatīts grupās, kas divas reizes dienā saņēma nevirapīnu vai lietoja efavirenu, bija attiecīgi 10 (2,6%) un 2 (0,5%) pacientiem. Pacientu daļa, kam bija vismaz viena ar aknām saistīta 3. vai 4. smaguma pakāpes laboratoriski konstatēta toksicitātes izpausme, divas reizes dienā lietojot nevirapīnu vai lietojot efavirenu, bija attiecīgi 8,3% un 4,5%. No pacientiem ar 3. vai 4. smaguma pakāpes laboratoriski konstatētu toksicitātes izpausmi vienlaicīga B vai C hepatīta vīrusa infekcija grupā, kas divas reizes dienā lietoja nevirapīnu, bija attiecīgi 6,7% un 20,0% pacientu, bet efavirenza grupā – attiecīgi 5,6% un 11,1% pacientu.

3 gadus ilgs 2NN lietošanas novērojums

Šis bija retrospektīvs daudzcentru pētījums, kura laikā tika salīdzināta 3 gadus ilga nevirapīna un efavirenza pretvīrusu efektivitāte (kombinācijā ar stavudīnu un lamivudīnu) no 49. līdz 144. nedēļai pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā 2NN. Šajā pētījumā lūdza piedalīties pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā 2NN un 48. nedēļā, kad pētījums tika slēgts, joprojām tika aktīvi novēroti un ārstēti pētījuma klīnikā. Pētījuma primārie galauztādījumi (pacientu, kuru terapija bija neveiksmīga, procentuālais daudzums), kā arī sekundārie galauztādījumi un pamatterapija bija līdzīgi kā sākotnējā 2NN pētījumā.

Šī pētījuma laikā tika dokumentēta ilgstoša, vismaz trīs gadus ilga atbildreakcija uz nevirapīnu, un no terapijas neveiksmes viedokļa tika pierādīta 200 mg lielu nevirapīna devu lietošanas divas reizes dienā un efavirenza shēmas ekvivalence 10% intervālā. Tika pierādīts, ka nepastāv statistiski nozīmīga atšķirība starp primāro ($p=0,92$) un sekundāro rezultātu, izmantojot efavirenza shēmu vai lietojot nevirapīnu 200 mg divas reizes dienā.

Pētījumi ar terapiju saņēmušiem pacientiem

NEFA pētījums

NEFA pētījums bija kontrolēts prospektīvs randomizēts pētījums, kura laikā tika vērtētas terapijas izvēles iespējas pacientiem, kuri pāriet no terapijas shēmas uz proteāžu inhibitoru (PI) bāzes uz nevirapīna, efavirenza vai abakavīra lietošanu.

Pētījumā tika randomizēti iesaistīti 460 pieaugušie, kuri lietoja divus nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus un vismaz vienu PI un kuriem vismaz pēdējos 6 mēnešus pirms pārejas no PI uz nevirapīnu (155 pacienti), efavirenu (156 pacienti) vai abakavīru (149 pacienti) HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija mazāka par 200 k/ml.

Pētījuma primārais galauztādījums bija nāve, progresija līdz iegūtam imūndeficīta sindromam vai HIV-1 RNS koncentrācijas palielināšanās līdz 200 kopijām mililitrā vai vairāk.

Pēc 12 mēnešiem saskaņā ar aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes rezultāta sasniegšanas iespēja nevirapīna grupā bija 10%, efavirenza grupā - 6%, bet abakavīra grupā - 13% (saskaņā ar ārstēto pacientu datu analīzes rezultātiem $p=0,10$).

Kopējais nevēlamo blakusparādību biežums abakavīra grupā bija ievērojami mazāks (61 pacientam jeb 41% pacientu) nekā nevirapīna grupā (83 pacientiem jeb 54% pacientu) vai efavirenza grupā (89 pacientiem jeb 57% pacientu). Nevēlamo blakusparādību dēļ dalību pētījumā pārtraukušo pacientu skaits abakavīra grupā (9 pacienti jeb 6% pacientu) bija ievērojami mazāks nekā nevirapīna grupā (26 pacienti jeb 17% pacientu) vai efavirenza grupā (27 pacienti jeb 17% pacientu).

Perinatālā transmisija

Veikti vairāki pētījumi, lai pārbaudītu nevirapīna lietošanu saistībā ar perinatālo transmisiju, no kuriem nozīmīgākais ir HIVNET 012. Šis pētījums liecināja par nozīmīgu transmisijas samazināšanos, lietojot vienu nevirapīna devu (13,1% (n = 310) nevirapīna grupā, salīdzinot ar 25,1% (n = 308) īpaši īsas darbības zidovudīna grupā (p = 0,00063)). Monoterapija ar nevirapīnu bija saistīta ar NNRTI rezistences attīstīšanos. Viena nevirapīna deva mātēm vai zīdaiņiem var samazināt efektivitāti, ja šiem pacientiem HIV ārstēšanas shēma, lietojot nevirapīnu, ir sākta vēlāk 6 mēnešu laikposmā vai ātrāk. Cītu antiretrovirālu līdzekļu kombinēšana ar vienas devas nevirapīnu samazina nevirapīna rezistences rašanos. Ja pieejamas citas antiretrovirālas zāles, vienas devas nevirapīna shēmu jākombinē ar papildu efektīvām antiretrovirālām zālēm (kā iesaka starptautiski atzītas vadlīnijas).

Šo datu klīniskā nozīme attiecībā uz Eiropas populāciju nav noteikta. Turklāt, lietojot nevirapīnu kā vienīgo līdzekli, lai novērstu HIV-1 infekcijas vertikālo transmisiju, nevar izslēgt hepatotoksicitātes risku mātei un bērnam.

Pediatriskā populācija

48 nedēļu Dienvidāfrikas pētījuma BI 1100.1368 rezultāti apstiprināja, ka 4/7 mg/kg un 150 mg/m² devu grupās nevirapīna panesamība bija laba, un tas bija efektīvs iepriekš antiretrovirālu terapiju nesaņēmušu bērnu ārstēšanai. Abu devu grupās tika novērota procentuālā ziņā izteikta uzlabošanās CD4+ šūnām līdz 48.nedēļai. Abu devu lietošanas shēmas arī efektīvi mazināja vīrusu slodzi. Šajā 48 nedēļu pētījumā nevienā devu grupā netika novēroti neparedzēti drošības dati.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: veseliem brīvprātīgiem un pacientiem ar HIV1 infekciju pēc perorālas lietošanas nevirapīns ātri absorbējas (>90%). Absolūtā biopieejamība 12 veseliem pieaugušiem pēc vienreizējas devas bija 93±9% (vidējā SN) 50 mg tabletēm un 91±8% iekšķīgi lietojamam šķīdumam. Maksimālā nevirapīna koncentrācija plazmā 2±0,4 µg/ml (7.5 µM) pēc vienreizējas 200 mg devas ieņemšanas tika sasniegta 4 stundu laikā. Daudzkārtēju devu lietošanas laikā konstatēja, ka devu diapazonā no 200 līdz 400 mg/dienā nevirapīna maksimālā koncentrācija palielinās lineāri. Literatūras dati par 20 HIV inficētiem pacientiem liecina, ka pacientiem lietojot 200 mg nevirapīna divreiz dienā, stabila stāvokļa C_{max} ir 5,74 mikrogrami/ml (5,00-7,44) un C_{min} ir 3,73 mikrogrami/ml (3,20-5,08) ar AUC 109,0 h*mikrogrami/ml (96,0-143,5). Citi publicētie dati apstiprina šos slēdzienus. Ilgtermiņa efektivitāte visvairāk iespējama pacientiem, kuriem minimālais nevirapīna līmenis pārsniedz 3,5 mikrogramus/ml.

Izkliede: fizioloģiska pH apstākļos nevirapīns ir lipofils un būtībā nejoniēts. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem pieaugušiem nevirapīna izkļiedes tilpums (V_{dss}) bija 1,21±0,09 l/kg, kas liecina par to, ka nevirapīns plaši izkļiedējas cilvēka organismā. Nevirapīns viegli šķērso placentāro barjeru un ir atrodams mātes pienā. Tā saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 60% atbilstoši plazmas koncentrācijai 1-10 µg/ml. Nevirapīna koncentrācija cilvēka cerebrospinalajā šķīdumā (n=6) bija 45% (±5%) no plazmas koncentrācijas; šī attiecība aptuveni atbilst ar plazmas proteīniem nesaistītai frakcijai.

Biotransformācija un eliminācija: *In vivo* pētījumos ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām pierādīts, ka nevirapīns ekstensīvi biotransformējas citohroma P450 (oksidatīvo) metabolisma ceļā līdz vairākiem hidroksilētiem metabolītiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka nevirapīna oksidatīvā metabolisma mediators ir galvenokārt citohroma P450 izoenzīms no CYP3A saimes, lai gan arī citiem izoenzīmiem var būt sekundāra loma. Masas bilances/ekskrēcijas pētījumos veseliem vīriešu dzimtes brīvprātīgajiem, kam ordinēja nevirapīnu līdz stabilam stāvoklim pa 200 mg 2 reizes dienā, turpinot ar vienreizēju 50 mg 14C-nevirapīna devu, tika atklāti apmēram 91,4±10,5% no radioaktīvās devas, kas galvenokārt izdalījās urīnā (81,3±11,1%), pārstāvēt primāro ekskrecijas ceļu, salīdzinot ar fekālijām (10,1±1,5%). Vairāk nekā 80% radioaktivitātes urīnā nodrošināja hidroksilēto metabolītu glikuronīda konjugāti. Citohroma P450

metabolisms, glikuronīdu konjugācija un glikuronēto metabolītu ekskrēcija urīnā attēlo galveno nevirapīna biotransformācijas un eliminācijas ceļu cilvēku organismā. Tikai nelielu (<5%) urīna radioaktivitātes frakciju (<3% no kopējās devas) nodrošināja neizmainītais savienojums, tāpēc renālai ekskrēcijai neizmainītā savienojuma eliminācijā ir maza nozīme.

Ir pierādīts, ka nevirapīns ir aknu citohroma P450 metabolisko enzīmu ierosinātājs. Autoindukcijas farmakokinētikai raksturīga apmēram 1,5-2 kārtīga nevirapīna perorālā klīrensa palielināšanās, ārstēšanu turpinot ar vienreizēju 200-400 mg devu 2 līdz 4 nedēļas. Autoindukcijai raksturīgs arī nevirapīna terminālās fāzes eliminācijas pusperioda samazināšanās plazmā no apmēram 45 stundām (vienreizēja deva) līdz apmēram 25-30 stundām pēc vairākkārtīgām devām 200-400 mg/dienā.

Speciālas populācijas

Nieru disfunkcija: nevirapīna vienreizējas devas farmakokinētiku salīdzināja 23 pacientiem ar vieglu ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), mērenu ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) vai smagu nieru mazspēju ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), nieru bojājumu vai nieru mazspēju pēdējā stadijā kad nepieciešama dialīze, un 8 pacientiem ar normālu nieru funkciju ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Nieru bojājumi (viegli, mēreni, smagi) būtiski neizmainīja nevirapīna farmakokinētiku. Tomēr, pacientiem ar nieru mazspēju pēdējā stadijā, kam nepieciešama dialīze, pēc 1 nedēļu ilgās preparāta lietošanas novēroja AUC samazināšanos par 43,5%. Novēroja arī nevirapīna hidroksi-metabolītu akumulāciju plazmā. Rezultāti liek domāt, ka papildinot nevirapīna terapiju ar 200 mg nevirapīna pēc katras dialīzes, tiek kompensēta dialīzes ietekme uz nevirapīna klīrensu. Pacientiem ar $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min nav nepieciešama nevirapīna devu pielāgošana.

Aknu disfunkcija: tika veikts pētījums, salīdzinot 46 stabilā stāvoklī esošus pacientus ar vieglu (n=17; Ishak punkti 1-2)

vidēji smagu (n=20; Ishak punkti 3-4)

vai smagu (n=9; Ishak punkti 5-6, Child-Pugh A 8 p-ti, vienam Child-Pugh nepiemērojams) aknu fibrozi kā aknu bojājuma mēru.

Šie pacienti saņēma antiretrovirālu terapiju – nevirapīnu 200 mg divas reizes dienā, vismaz 6 nedēļas pirms farmakokinētiskās atlases, vidējais terapijas ilgums 3,4 gadi. Šajā pētījumā nevirapīna multiplu devu un piecu metabolītu farmakokinētiskā dispozicija bija nemainīga.

Tomēr, aptuveni 15% no šiem pacientiem ar aknu fibrozi, nevirapīna koncentrācija bija virs 9000 ng/ml (2 reizes virs vidējās). Pacienti ar aknu bojājumiem rūpīgi jāuzrauga, lai pamanītu zāļu izraisītu toksicitāti.

200 mg vienreizējas nevirapīna devas farmakokinētiskajā pētījumā, HIV-negatīviem pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu bojājumu (Child-Pugh A, n=6, Child-Pugh B, n=4), vienam no Child-Pugh B pacientiem ar ascītu novēroja nozīmīgu nevirapīna vidējā zemlīknes laukuma (AUC) palielināšanos, kas rosina domāt, ka pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem un ascītu iespējams nevirapīna akumulācijas risks sistēmiskajā cirkulācijā. Tā kā nevirapīna metabolisms tiek inducēts pēc daudzkārtīgām devām, šis vienreizējas devas pētījums, iespējams, neatspoguļo aknu bojājumu ietekmi uz daudzkārtīgu devu farmakokinētiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums un gados vecāki cilvēki

Multinacionālā 2NN pētījumā, populācijas farmakokinētikas papildus pētījumā tika iesaistīti 1077 pacienti, tai skaitā 391 sieviete. Sievietēm konstatēja par 13,8 % zemāku nevirapīna klīrensu nekā vīriešiem. Šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā ne ķermeņa svaram, ne ķermeņa masas indeksam nav ietekmes uz nevirapīna izplatību, "dzimuma efektu" nevar izskaidrot ar ķermeņa izmēru rādītājiem. Nevirapīna farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem nemainās saistībā ar pacienta vecumu (19-68 gadu robežās) un rasi (melnā, spāņu vai baltā). Nevirapīna lietošana pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav īpaši pētīta.

Pediatriskā populācija

Nevirapīna farmakokinētikas dati iegūti no diviem nozīmīgiem avotiem: 48 nedēļu pētījums Dienvidāfrikā (BI 1100.1368), kurā bija iesaistīti 123 HIV-1 pozitīvi, antiretrovīrālu terapiju iepriekš nesaņēmuši bērni, vecumā no 3 mēnešiem līdz 16 gadiem; un konsolidētas analīzes no pieciem Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) protokoliem, kas ietver datus par 495 pacientiem vecumā no 14 dienām līdz 19 gadiem.

33 pacientu (vecumā no 0,77-13,7 gadiem) intensīvas atlases grupā farmakokinētiskie dati pierādīja, ka nevirapīna klīrenss pieaug palielinoties vecumam, atbilstoši palielinoties ķermeņa virsmas laukumam. Nevirapīna ordinēšana 150 mg/m² divreiz dienā (pēc divu nedēļu uzsākšanas 150 mg/m² dienā) radīja ģeometriski vidējo vai vidējo nevirapīna koncentrāciju starp 4-6 µg/ml (izejot no pieaugušo datiem). Papildus, novērotās nevirapīna koncentrācijas bija savstarpēji salīdzināmas abu metožu gadījumos.

Bērnu AIDS Klīnisko Pētījumu Grupu (BAKPG) konsolidētās analīzes protokoli 245, 356, 366, 377 un 403 pieļāva izvērtēšanai bērnus jaunākus par 3 mēnešu vecumu (n=17), kas iesaistīti šajos BAKPG pētījumos. Novērotās nevirapīna plazmas koncentrācijas bija līdzīgas pieaugušiem un citām bērnu vecuma grupām, bet bija nepastāvīgākas pacientu starpā, īpaši divu mēnešu vecumā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos pētījumos iegūtie dati neatklāja īpaši kaitīgu iedarbību uz cilvēku, izņemot to, ko novēroja vispārpieņemtajos drošības, farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumos. Karcinogenitātes pētījumos konstatēts, ka nevirapīns ierosina aknu audzējus žurkām un pelēm. Visticamāk, šie atklājumi ir saistīti ar nevirapīna kā spēcīga aknu enzīmu induktora darbību, bet ne ar genotoksiskās darbības mehānismu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Laktoze (monohidrāta veidā)
Povidons K25
Nātrija cietes glikolāts (A tipa)
Koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums

Balti necaurspīdīgi PVH/PE/PVdH-alumīnija blisteri vai OPA/Alu/PVH-alumīnija blisteri. Kartona kastītē 14 tabletes (kalendāriepakojums).

Uzturošās terapijas iepakojums

Balti necaurspīdīgi PVH/PE/PVdH-alumīnija blisteri vai OPA/Alu/PVH-alumīnija blisteri. Kartona kastītē 60 vai 120 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/09/598/001-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 30. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Zāļu drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda tā ražotāja, kas atbildīgs par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nevirapine Teva 200 mg tabletes
nevirapine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 200 mg nevirapīna (bezūdens veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
60 tabletes
120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nevirapine Teva 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nevirapine Teva 200 mg tabletes
nevirapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS (KALENDĀRIEPAKOJUMS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nevirapine Teva 200 mg tabletes
nevirapine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nevirapine Teva 200 mg tabletes nevirapine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nevirapine Teva un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nevirapine Teva lietošanas
3. Kā lietot Nevirapine Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nevirapine Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nevirapine Teva un kādam nolūkam tās/to lieto

Nevirapine Teva pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antiretrovirālām zālēm un ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai.

Jūsu zāļu aktīvo vielu sauc par nevirapīnu. Nevirapīns pieder HIV ārstēšanai paredzētu zāļu grupai, ko sauc par nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Reversā transkriptāze ir enzīms, kas nepieciešams HIV, lai vairotos. Nevirapīns pārtrauc reversās transkriptāzes darbību. Pārtraucot reversās transkriptāzes darbību, Nevirapine Teva palīdz kontrolēt HIV-1 infekciju.

Nevirapine Teva lieto, lai ārstētu HIV-1 inficētus pieaugušos, pusaudžus un visa vecuma bērnus. Nevirapine Teva Jums jālieto kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Ārsts ieteiks Jums vispiemērotākās zāles.

Ja ārsts Nevirapine Teva nozīmējis Jūsu bērnam, lūdzam ievērot, ka visa šajā lietošanas instrukcijā sniegtā informācija attiecas uz Jūsu bērnu (šādā gadījumā „Jūs” jālasa kā „Jūsu bērns”).

2. Kas Jums jāzina pirms Nevirapine Teva lietošanas

Nelietojiet Nevirapine Teva šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret nevirapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūs agrāk esat lietojis Nevirapine Teva un ārstēšanās bijusi jāpārtrauc tādēļ, ka Jums bijuši:
 - smagi ādas izsitumi,
 - ādas izsitumi kopā ar citiem simptomiem, piemēram:
 - drudzi,
 - buloziem izsitumiem,
 - čūlām mutes dobumā,
 - acu iekaisumu,
 - sejas tūsku,
 - vispārēju tūsku,
 - elpas trūkumu,
 - muskuļu vai locītavu sāpēm,

- sliktu vispārēju pašsajūtu,
- sāpēm vēderā,
- paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- ja Jums ir smaga aknu slimība,
- ja Jūs agrāk esat pārtraucis ārstēšanos ar Nevirapine Teva aknu darbības izmaiņu dēļ,
- ja Jūs lietojat asinszāli (*Hipericum perforatum*) saturošas augu izcelsmes zāles. Šis augu preparāts var pārtraukt Nevirapine Teva pareizu iedarbību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nevirapine Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirmās 18 Nevirapine Teva terapijas nedēļās ir svarīgi, ka Jūs un Jūsu ārsts rūpīgi novēro iespējamās aknu bojājumu vai ādas reakciju pazīmes, jo tās var kļūt smagas un pat dzīvību apdraudošas. Vislielākais šādu reakciju risks Jums ir pirmo 6 terapijas nedēļu laikā.

Ja Jums parādās smagi izsitumi vai paaugstinātas jutības reakcijas (alerģiskas reakcijas izsitumu veidā), kam pievienojas citas blakusparādības, tādas kā

- drudzis,
- bullozi izsitumi,
- čūlas mutes gļotādā,
- acu iekaisums,
- sejas tūska,
- vispārēja tūska,
- elpas trūkums,
- muskuļu vai locītavu sāpes,
- vispārēja slimības sajūta
- vai sāpes vēderā

JUMS JĀPĀRTRAUC NEVIRAPINE TEVA LIETOŠANA UN NEKAVĒJOTIES JĀMEKLĒ ārsta palīdzību, jo šādas reakcijas var apdraudēt dzīvību vai būt nāvējošas. Ja Jums parādās jebkādi izsitumi bez citām reakcijām, lūdzu nekavējoties informēties savu ārstu, lai viņš varētu Jums ieteikt, vai nepieciešams pārtraukt Nevirapine Teva lietošanu.

Ja Jums parādās aknu bojājuma pazīmes, tādas kā

- apetītes trūkums,
- slikta dūša,
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā

Jums jāpārtrauc Nevirapine Teva lietošana un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

Ja Jums Nevirapine Teva lietošanas laikā parādās smagas aknu, ādas vai paaugstinātas jutības reakcijas, NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NETURPINIET Nevirapine Teva lietošanu bez ārsta konsultācijas.

Jums jālieto ārsta nozīmētā Nevirapine Teva deva. Tas ir sevišķi svarīgi pirmajās 14 ārstēšanas dienās (sīkāku informāciju skatīt „Kā lietot Nevirapine Teva”).

Sekojoši pacienti pieder paaugstinātai aknu bojājumu riska grupai:

- sievietes,
- inficētie ar B un C hepatītu,
- ar izmainītiem aknu funkcionāliem testiem,
- iepriekš neārstēti pacienti ar lielāku CD4 šūnu skaitu uzsākot Nevirapine Teva terapiju (sievietēm virs 250 šūnas/mm³, vīriešiem virs 400 šūnas/mm³),

- iepriekš ārstēti pacienti ar nosakāmu HIV-1 plazmas vīrusu koncentrāciju un lielāku CD4 šūnu skaitu nevirapīna terapijas sākumā (sievietām vairāk nekā 250 šūnu/mm³, vīriešiem vairāk nekā 400 šūnu/mm³).

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju (AIDS izsaukta saslimšana), drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētu antiretrovirālu terapiju, var novērot organisma tauku izmaiņas. Ja novērojat ķermeņa tauku izmaiņas, griezieties pie ārsta (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās antiretrovirālās terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa kaulu asins apgādes zudums). Kombinētās antiretrovirālās terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas vājums un palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Ja Jūs vienlaikus lietojat nevirapīnu un zidovudīnu, lūdzu, informējiet savu ārstu, jo viņam varētu būt jāpārbauda Jūsu leukocīti.

Pat ja bijāt pakļauts HIV infekcijai, nelietojiet Nevirapine Teva, kamēr Jums nav uzstādīta HIV diagnoze un ārsts nav ieteicis tās lietot. Nevirapine Teva neizārstē HIV infekciju. Tāpēc Jums var turpināties infekcijas un citu ar HIV infekciju saistīto slimību attīstība. Tādēļ Jums visu Nevirapine Teva terapijas laiku jāsažinās ar savu ārstu. Lai gan efektīvas antiretrovirālās terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Prednizolonu nedrīkst lietot Nevirapine Teva izraisītu izsitumu ārstēšanai.

Ja Nevirapine Teva lietošanas laikā lietojat perorālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, pretapaugļošanās tabletes) vai citas hormonālas dzimstības regulēšanas metodes, Jums papildus jālieto barjeras kontracepciju (piemēram, prezervatīvus), lai izsargātos no grūtniecības un tālākas HIV pārvešanas.

Ja lietojat postmenopauzes hormonālos līdzekļus, lūdzu, informējiet ārstu pirms tos lietojat vienlaikus ar šīm zālēm.

Ja lietojat vai Jums ir izrakstīts rifampicīns tuberkulozes ārstēšanai, lūdzu, informējiet ārstu pirms to lietojat vienlaikus ar Nevirapine Teva.

Bērni un pusaudži

Nevirapine Teva drīkst lietot:

- 16 gadus veci vai vecāki bērni,
- bērni līdz 16 gadu vecumam, kuri:
 - sver 50 kg vai vairāk
 - vai kuru ķermeņa virsmas laukums ir lielāks par 1,25 kvadrātmetriem.

Bērniem līdz 16 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg vai kuru ķermeņa virsmas laukums ir mazāks par 1,25 m², ir pieejamas citas nevirapīnu saturošas iekšķīgi lietojamas zāļu formas, kuras jālieto, ja nepieciešams.

Citas zāles un Nevirapine Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Informējiet ārstu par visām citām zālēm, kuras lietojat pirms Nevirapine Teva tabletēm. Ārstam varētu būt jāizvērtē, vai tām jāpieņem lēmums par iedarbību un vai ir nepieciešama devu pielāgošana. Rūpīgi izlasiet visu HIV ārstēšanai nozīmēto zāļu, kuras Jūs lietojat kombinētā terapijā ar Nevirapine Teva, lietošanas instrukcijas.

Īpaši svarīgi izstāstīt ārstam, ja pareizi lietojat vai nesen lietojāt:

- asinszāli (*Hypericum perforatum*, zāles depresijas ārstēšanai),
- rifampicīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai),
- rifabutīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai),
- makrolīdus (piem., klaritromicīnu) (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai),
- flukonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai),
- ketokonazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai),
- itraconazolu (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai),
- metadonu (zāles opiātu atkarības ārstēšanai),
- varfarīnu (zāles asins sarecēšanas mazināšanai),
- hormonālu kontracepciju (piemēram, pretapaugļošanās tabletes),
- atazanavīru (citas zāles HIV ārstēšanai),
- lopinavīru/ritonavīru (citas zāles HIV ārstēšanai),
- fosamprenavīru (citas zāles HIV ārstēšanai),
- efavirenzu (citas zāles HIV ārstēšanai),
- etravirīnu (citas zāles HIV ārstēšanai),
- rilpivirīnu (citas zāles HIV ārstēšanai),
- delavirdīnu (citas zāles HIV ārstēšanai),
- zidovudīnu (citas zāles HIV ārstēšanai),
- boceprevīru (zāles C hepatīta ārstēšanai),
- telaprevīru (zāles C hepatīta ārstēšanai),
- elvitegravīru/kobicistatu (citas zāles HIV ārstēšanai).

Jūsu ārsts rūpīgi kontrolēs Nevirapine Teva un šo zāļu iedarbību, ja Jūs tās lietojat vienlaicīgi.

Ja Jums tiek veikta nieru dialīze, Jūsu ārsts var apsvērt Nevirapine Teva devas pielāgošanu. Tas ir tāpēc, ka dialīzes rezultātā Nevirapine Teva var tikt daļēji izvadīts no Jūsu asinīm.

Nevirapine Teva kopā ar uzturu un dzērienu

Nav ierobežojumu Nevirapine Teva lietošanai kopā ar pārtiku un dzērieniem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietojot Nevirapine Teva, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc. Tiek rekomendēts katrā ziņā nebarot bērnu ar krūti, ja Jums ir HIV infekcija, jo iespējams, ka krūts piens varētu inficēt jūsu bērnu ar HIV

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat justies noguris lietojot nevirapīnu. Esiet uzmanīgs veicot tādas aktivitātes kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana. Ja jūtat nogurumu, Jums jāizvairās no tādu iespējami bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

Nevirapine Teva satur laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nevirapine Teva

Lietot tikai Nevirapine Teva Jums nav atļauts. Jums tas jālieto kopā ar vismaz divām citām antiretrovirālām zālēm. Ārsts Jums ieteiks vislabākās zāles.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Devas

Deva ir viena 200 mg tablete dienā pirmajās 14 ārstēšanas dienās („ievadterapijas” periodā). Pēc 14 dienām ieteicamā deva ir viena 200 mg tablete 2 reizes dienā.

Ir ļoti svarīgi pirmajās 14 dienās („ievadterapijas” periodā) lietot tikai vienu Nevirapine Teva tableti dienā. Ja Jums šajā periodā parādās jebkādi izsitumi, nepalieliniet devu, bet konsultējieties ar savu ārstu.

Ir pierādīts, ka 14 dienas ilga „ievadterapijas” periods samazina ādas izsitumu risku.

Tā kā Nevirapine Teva vienmēr jālieto kopā ar citām HIV ārstēšanai paredzētām antiretrovirālām zālēm, Jums rūpīgi jāievēro norādījumi par citu savu zāļu lietošanu. Tie ir iekļauti šo zāļu lietošanas instrukcijās.

Jums jāturpina lietot Nevirapine Teva, cik vien ilgi Jūsu ārsts tās nozīmējis.

Kā izskaidrots „Bīdīnājumi un piesardzība lietošanā” iepriekš, ārsts kontrolēs Jūsu aknu testus un blakusparādību, piemēram, izsitumu parādīšanos. Atkarībā no pārbaudes rezultāta ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Nevirapine Teva. Ārsts var izlemt arī, vai atsākt ārstēšanu ar zemākām devām.

Nevirapine Teva jālieto tikai iekšķīgi. Nesakošļājiet tabletes. Jūs drīkstat lietot Nevirapine Teva kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja esat lietojis Nevirapine Teva vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk Nevirapine Teva nekā noteicis Jūsu ārsts un aprakstīts šajā lietošanas instrukcijā. Līdz šim ir maz informācijas par Nevirapine Teva pārdozēšanas ietekmi. Ja esat lietojis vairāk Nevirapine Teva nekā noteikts, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Nevirapine Teva

Centieties neaizmirst devu. Ja par aizmirsto devu atceraties 8 stundu laikā no paredzētā lietošanas laika, lietojiet aizmirsto devu, cik ātri vien iespējams. Ja tas notiek vairāk nekā 8 stundas pēc paredzētā devas lietošanas laika, lietojiet tikai nākošo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Nevirapine Teva

Lietojot visas devas atbilstošā laikā:

- ievērojami palielinās antiretrovirālo zāļu kombinācijas efektivitāte;
- mazinās iespēja, ka Jūsu HIV infekcija kļūs rezistenta pret lietotajām antiretrovirālām zālēm.

Ja vien Jūsu ārsts nav ieteicis lietošanu pārtraukt, ir svarīgi turpināt Nevirapine Teva lietot pareizi, kā aprakstīts iepriekš.

Ja Jūs pārtraucat lietot Nevirapine Teva ilgāk par 7 dienām, Jūsu ārsts ieteiks atsākt ārstēšanu, ievērojot 14 dienu „ievadterapijas” devas (kā aprakstīts iepriekš), pēc tam turpināt, lietojot devu 2 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Kā minēts „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, vissvarīgākā Nevirapine Teva blakusparādība ir smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un nopietni aknu bojājumi. Parasti šīs reakcijas novēro pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās ar Nevirapine Teva. Tādēļ šī svarīgā perioda laikā ārstam rūpīgi jāveic pacienta novērošana.

Vienmēr, kad novērojat jebkādus izsitumu simptomus, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Parasti, ja parādās izsitumi, tie ir viegli vai mēreni. Taču, dažiem pacientiem izsitumi, kuri parādās kā pūslīši uz ādas, var būt smagi vai dzīvībai bīstami (Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze), ziņots arī par nāvējošiem gadījumiem. Lielākajā daļā gadījumu smagi izsitumi un viegli/mēreni izsitumi parādās pirmo 6 ārstēšanas nedēļu laikā.

Ja parādās izsitumi un arī slikta dūša, Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jākonsultējas ar ārstu.

Var parādīties paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas. Šādas reakcijas var izpausties kā anafilakse (smaga alerģijas forma) ar tādiem simptomiem kā:

- izsitumi,
- sejas tūska,
- apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas),
- anafilaktisks šoks.

Paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties izsitumu veidā kopā ar tādām blakusparādībām kā:

- drudzis,
- bullozi izsitumi,
- čūlas mutes gļotādā,
- acu iekaisums,
- sejas tūska,
- vispārēja tūska,
- elpas trūkums,
- muskuļu vai locītavu sāpes,

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (granulocitopēnija),
- vispārēja saslimšanas sajūta,
- nopietnas problēmas ar aknām vai nierēm (aknu vai nieru mazspēja).

Ja Jums parādās izsitumi vai kāda cita ar paaugstinātas jutības (alerģijas) reakcijām saistīta blakusparādība, nekavējoties informējiet savu ārstu. Šādas reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Ir ziņots, ka, lietojot Nevirapine Teva, konstatētas aknu funkcijas izmaiņas. Tās ietver dažus aknu iekaisuma (hepatīta) gadījumus, kas var būt pēkšņi un smagi (zibensveida hepatīts) un aknu mazspēju, kuri var būt nāvējoši.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no klīniskajiem simptomiem, kas liecina par aknu bojājumiem:

- ēstgribas zudums,
- nelabums (slikta dūša),
- vemšana,
- dzeltena āda (dzelte),
- sāpes vēderā.

Zemāk aprakstītās blakusparādības ir novērotas pacientiem, kas lietoja nevirapīnu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts balto asins šūnu skaits (granulocitopēnija),
- alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības reakcijas),
- galvassāpes,
- nelabums (slikta dūša),
- vemšana,
- sāpes vēderā,
- šķidra vēdera izeja (caureja),
- aknu iekaisums (hepatīts),
- noguruma sajūta (nespēks),
- drudzis,
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas, kas izpaužas kā izsitumi, sejas tūska, apgrūtināta elpošana (bronhu spazmas) vai anafilaktisks šoks,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- dzeltena āda (dzelte),
- smagi un dzīvībai bīstami ādas izsitumi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermāla nekrolīze),
- nātrene,
- šķidrums zemādā (angioedēma),
- locītavu sāpes (artralģija),
- muskuļu sāpes (mialģija),
- samazināts fosfātu līmenis asinīs,
- paaugstināts asinsspiediens.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pēkšņs un smags aknu iekaisums (zibensveida hepatīts),
- zāļu radīta reakcija ar sistēmiskiem simptomiem (zāļu radīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem).

Ja nevirapīns tika lietots kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, novērotas šādas blakusparādības:

- samazināts sarkano asins šūnu vai trombocītu skaits,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- ādas sajūtu samazināšanās vai novirzes.

Šīs parādības parasti ir saistītas ar citu antiretrovirālu līdzekļu lietošanu, un tās varētu sagaidīt, ja Nevirapine Teva lieto kombinācijā ar citiem līdzekļiem; taču maz ticams, ka tās izraisa Nevirapine Teva.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem biežāk novēro balto asins šūnu skaita samazināšanos (granulocitopēniju). Sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, ko varētu saistīt ar nevirapīna lietošanu, arī ir biežāk novērota bērniem. Tāpat kā izsitumu parādīšanās gadījumā, lūdzu, ziņojiet ārstam par jebkuru blakusparādību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nevirapine Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nevirapine Teva satur

- Aktīvā viela ir nevirapīns. Katra tablete satur 200 mg nevirapīna (bezūdens veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, povidons K25, nātrija cietes glikolāts (A tips), koloidālais silīcija dioksīds un magnija stearāts.

Nevirapine Teva ārējais izskats un iepakojums

Baltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes. Vienā pusē ir gravējums ar "N", dalījuma līnija un "200". Otrā pusē ir iegravēta dalījuma līnija. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Nevirapine Teva ir pieejams blisteros, kartona kastītē 14 (kalendāriepakojumā), 60 vai 120 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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
Tél: +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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>