

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg newirapiny (w postaci półwodnej).

Każda butelka zawiera 2,4 g newirapiny (w postaci półwodnej) w 240 ml zawiesiny doustnej Viramune.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml zawiesiny doustnej zawiera 150 mg sacharozy, 162 mg sorbitolu, 1,8 mg metylu parahydroksybenzoesu oraz 0,24 mg proszku parahydroksybenzoesu.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Zawiesina doustna

Biała lub prawie biała homogeniczna zawiesina doustna.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Viramune jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu zakażonych wirusem HIV-1 dorosłych, młodzieży i dzieci bez względu na wiek (patrz punkt 4.2).

W większości przypadków Viramune stosowano w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Wybór kolejnej terapii po stosowaniu produktu Viramune powinien być oparty na doświadczeniu klinicznym i wynikach badań oporności (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Viramune powinien być podawany przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

#### Dawkowanie

##### *Pacjenci w wieku 16 lat i starsi*

Zaleca się podawanie 20 ml (200 mg) Viramune jeden raz na dobę przez pierwsze 14 dni (należy zastosować fazę wstępną leczenia, ponieważ stwierdzono, że zmniejsza to częstość występowania wysypki), następnie należy podać 20 ml (200 mg) zawiesiny doustnej dwa razy na dobę, w skojarzeniu z przynajmniej dwoma lekami działającymi przeciw retrowirusom.

Viramune jest również dostępny w postaci tabletek 200 mg, przeznaczonych dla pacjentów w wieku od 16 lat lub dla dzieci starszych, zwłaszcza młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg lub u których wskaźnik BSA wynosi powyżej 1,25 m<sup>2</sup>.

W przypadku, gdy od pominięcia dawki upłynęło nie więcej niż 8 godzin, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i przyjąć następną o zwykłej porze.

#### *Uwagi dotyczące dawkowania*

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej leczenia dawką 200 mg/dobę (4 mg/kg mc./dobę lub 150 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę u dzieci) stwierdzono wysypkę, nie należy zwiększać dawki produktu Viramune do momentu ustąpienia wysypki. Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania produktu Viramune w dawce 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

Pacjenci, którzy przerwali stosowanie newirapiny na okres dłuższy niż 7 dni, powracając do leczenia muszą rozpocząć je od zalecanej dwutygodniowej fazy wstępnej.

Mogą wystąpić objawy toksyczności wymagające przerwania stosowania produktu Viramune, patrz punkt 4.4.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono badań newirapiny z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy zaleca się podawanie dodatkowej dawki 200 mg newirapiny po każdej dializie. Pacjenci z Cl<sub>kr</sub> ≥ 20 ml/min nie wymagają dostosowania dawki, patrz punkt 5.2.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Newirapiny nie należy podawać u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha, patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Całkowita dawka dobową dla każdego pacjenta nie powinna być większa niż 400 mg. Produkt Viramune może być dawkowany u dzieci i młodzieży na podstawie wskaźnika powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) lub masy ciała następująco:

Na podstawie wskaźnika BSA z zastosowaniem wzoru Mostellera zalecana dawka doustna dla dzieci w każdym wieku wynosi 150 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 150 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę.

Przeliczenie objętości produktu Viramune w postaci zawiesiny doustnej (50 mg/5 ml) wymaganej dla dzieci, biorąc pod uwagę wskaźnik powierzchni ciała 150 mg/m<sup>2</sup> pc.:

<b>Wskaźnik BSA (m<sup>2</sup> pc.)</b>	<b>Objętość (ml)</b>
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15

1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Wzór Mostellera: BSA (m}^2\text{ pc.)} = \sqrt{\frac{\text{Wzrost(cm)} \times \text{Waga(kg)}}{3600}}$$

Na podstawie masy ciała zalecaną doustną dawką dla dzieci w wieku do 8 lat jest 4 mg/kg mc. jeden raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dla pacjentów w wieku 8 lat i starszych zalecana dawka to 4 mg/kg mc. jeden raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Wyliczanie objętości produktu Viramune w postaci zawiesiny doustnej (50 mg/5 ml) wymaganej dla dzieci stosujących produkt po dwutygodniowej fazie wstępnej:

Zakres masy ciała (kg) dla pacjentów w wieku poniżej 8 lat otrzymujących dawkę 7 mg/kg w oparciu o masę ciała.	Zakres masy ciała (kg) dla pacjentów w wieku 8 lat lub starszych otrzymujących dawkę 4 mg/kg w oparciu o masę ciała.	Objętość (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

U wszystkich pacjentów w wieku poniżej 16 lat otrzymujących zawiesinę doustną Viramune należy regularnie kontrolować masę ciała lub powierzchnię ciała (BSA) w celu oceny, czy konieczne jest dostosowanie dawki.

#### Sposób podawania

Istotne jest, aby pacjent przyjął całą odmierzoną dawkę zawiesiny doustnej Viramune. Może to być dokonane za pomocą dołączonej strzykawki dozującej. Jeżeli pacjent korzysta z innego sposobu odmierzenia leku (np. naczynie dozujące lub łyżeczka do herbaty dla większych dawek), konieczne jest przepłukanie użytego naczynia dozującego w celu całkowitego usunięcia pozostałości zawiesiny. Viramune może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponowne podawanie pacjentom, u których na stałe przerwano podawanie leku z powodu wysypki o dużym nasileniu, wysypki z towarzyszącymi objawami ogólnymi, reakcji nadwrażliwości lub klinicznych objawów zapalenia wątroby w wyniku toksycznego działania newirapiny.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) lub u pacjentów, u których wartość AspAT lub AlAT przewyższa 5-krotnie górną granicę normy, dopóki wartość AspAT lub AlAT nie ustabilizuje się na poziomie mniejszym niż 5-krotna wartość górnej granicy normy.

Ponowne podawanie pacjentom, u których wartość AspAT lub AlAT podczas poprzedniego leczenia Viramune przekraczała 5-krotnie górną granicę normy i u których wystąpił nawrót zaburzeń czynności wątroby po ponownym podaniu leku (patrz punkt 4.4).

Podawanie jednocześnie z ziołowymi preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia newirapiny w osoczu i osłabienia jej działania klinicznego (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Viramune należy stosować z przynajmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ponieważ wykazano, że monoterapia lekiem przeciwretrowirusowym prowadzi do powstawania oporności wirusa, produktu Viramune nie należy stosować jako jedynego leku przeciwretrowirusowego.

**Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby.**

**Największe ryzyko reakcji wątrobowych i skórnych występuje w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. Jednakże ryzyko jakichkolwiek zdarzeń ze strony wątroby utrzymuje się również po tym okresie i powinna być utrzymana kontrola w regularnych odstępach. Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4 ( $>250/\text{mm}^3$  u dorosłych kobiet i  $>400/\text{mm}^3$  u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących wątroby, jeśli na początku leczenia newirapiną u pacjenta stwierdza się w osoczu RNA wirusa HIV-1 w stężeniu  $\geq 50$  kopii/ml. Ponieważ w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach zaobserwowano występowanie poważnej i zagrażającej życiu hepatotoksyczności, głównie u pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej. Nie należy rozpoczynać leczenia newirapiną u dorosłych kobiet z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 komórek/ $\text{mm}^3$  i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/ $\text{mm}^3$ , u których w osoczu stwierdza się RNA wirusa HIV-1, chyba że korzyści przeważają nad zagrożeniami.**

**W niektórych przypadkach, uszkodzenie wątroby postępuje mimo przerwania leczenia. Pacjenci, u których rozwijają się objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby, ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości muszą przerwać leczenie newirapiną i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. Newirapiny nie wolno ponownie stosować, jeśli po zastosowaniu tego preparatu wystąpiły u nich ciężkie reakcje dotyczące wątroby, skóry lub reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).**

**Dawka produktu musi ściśle przestrzegana, zwłaszcza w trakcie 14-dniowej fazy wstępnej (patrz punkt 4.2).**

#### Reakcje skórne

Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne włącznie z przypadkami śmiertelnymi, występowały u pacjentów leczonych newirapiną, w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia. Należały do nich przypadki przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz reakcji nadwrażliwości z wysypką, objawami ogólnymi i wpływem na narządy wewnętrzne. Podczas pierwszych 18 tygodni leczenia należy prowadzić pod intensywnym nadzorem. Pacjentów należy uważnie obserwować w przypadku wystąpienia pojedynczych przypadków wysypki. Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego pojawi się ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne (takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek,

obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów lub ogólne złe samopoczucie), w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego wystąpi reakcja nadwrażliwości (charakteryzująca się wysypką z objawami ogólnymi, oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zaburzenia, takie jak zapalenie wątroby, eozynofilia, granulocytopenia i zaburzenia czynności nerek), patrz punkt 4.4.

Podawanie newirapiny w dawkach większych niż zalecane może zwiększać częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Rozpad mięśni prążkowanych był obserwowany u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły związane ze stosowaniem newirapiny reakcje skórne i (lub) reakcje dotyczące wątroby.

Równoczesne podawanie prednizonu (40 mg na dobę w czasie pierwszych 14 dni podawania produktu Viramune) nie powodowało zmniejszenia częstości występowania wysypki spowodowanej newirapiną i może być związane ze zwiększeniem częstości występowania i nasilenia wysypki podczas pierwszych 6 tygodni leczenia newirapiną.

Niektóre czynniki ryzyka sprzyjające występowaniu ciężkich reakcji skórnych zostały zidentyfikowane, są to m.in.: nieprzestrzeganie początkowego dawkowania 200 mg na dobę w fazie wstępnej oraz długi okres pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów i konsultacją lekarza. Wydaje się, że kobiety są bardziej niż mężczyźni narażone na występowanie wysypki podczas stosowania schematu leczenia zawierającego newirapinę bądź bez newirapiny.

Pacjenci powinni być poinformowani, że głównym objawem toksyczności newirapiny jest wysypka. Należy im zalecić, by w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek wysypki natychmiast poinformowali o tym lekarza prowadzącego. Większość zmian skórnych związanych z podawaniem newirapiną pojawia się w pierwszych 6 tygodniach leczenia. Z tego względu w tym okresie pacjenci muszą być uważnie monitorowani, czy nie występuje u nich wysypka. Należy poinstruować pacjentów, by do momentu ustąpienia zmian skórnych nie zwiększali dawki, jeżeli w pierwszych dwóch tygodniach fazy wstępnej pojawiła się wysypka. Schematu dawkowania produktu Viramune w dawce 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności. Zaleca się szczególnie uważne monitorowanie dzieci, głównie w czasie pierwszych 18 tygodni leczenia, gdyż ci pacjenci mogą nie zauważyć i nie zgłosić wystąpienia reakcji skórnych tak, jak dorośli pacjenci.

Wszyscy pacjenci, u których wystąpi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów, lub ogólne złe samopoczucie, powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. U tych pacjentów nie wolno wznowiać leczenia newirapiną.

U pacjentów, u których pojawi się wysypka związana ze stosowaniem newirapiny, należy wykonać badania czynności wątroby. U pacjentów, u których parametry czynności wątroby są umiarkowanie lub znacznie zwiększone (AspAT lub AlAT przekracza górną granicę normy więcej niż 5-krotnie), należy przerwać leczenie newirapiną.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości charakteryzującej się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, powiększenie węzłów chłonnych, a także wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek, należy zaprzestać całkowicie leczenia newirapiną i nigdy nie wznowiać leczenia tym lekiem (patrz punkt 4.3).

Reakcje ze strony wątroby

U pacjentów leczonych newirapiną wystąpiły przypadki ciężkiego i zagrażającego życiu toksycznego uszkodzenia wątroby, włącznie ze śmiertelnym piorunującym zapaleniem wątroby. Pierwsze 18 tygodni leczenia stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają szczególnego nadzoru. Ryzyko wystąpienia reakcji ze strony wątroby jest największe w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Ryzyko występuje również po okresie krytycznym, dlatego pacjent powinien być poddawany okresowej kontroli w czasie całego okresu leczenia.

Rozpad mięśni prążkowanych był obserwowany u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły związane ze stosowaniem newirapiny reakcje skórne i (lub) reakcje ze strony wątroby.

Zwiększone wartości AspAT lub AlAT więcej niż 2,5-krotnie w stosunku do górnej granicy normy i (lub) przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C w wywiadzie przed zastosowaniem schematu leczniczego przeciwretrowirusowego zawierającego newirapinę, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony wątroby.

U pacjentów płci żeńskiej i u pacjentów, u których występuje większa liczba limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną, uprzednio nieleczonych, występuje większe ryzyko działań niepożądanych dotyczących wątroby. Kobiety narażone są na trzykrotnie większe niż mężczyźni ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i większą liczbą limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną narażeni są na większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeglądach retrospektywnych obejmujących głównie pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej, kobiety z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 komórek/mm<sup>3</sup> narażone były na 12-krotnie większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 250 komórek/mm<sup>3</sup> (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/mm<sup>3</sup> (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 400 komórek/mm<sup>3</sup>). Tego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4 nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wiremią (tj. mniej niż 50 kopii/ml).

Pacjentów należy poinformować, że reakcje ze strony wątroby stanowią główny objaw toksycznego działania newirapiny, wymagający ścisłej kontroli lekarskiej w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia. Należy ich także poinformować, że w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zapalenie wątroby, powinni przerwać przyjmowanie newirapiny i bezzwłocznie poddać się ocenie lekarskiej, w tym wykonać testy czynności wątroby.

#### Kontrola czynności wątroby

Kliniczne testy chemiczne, obejmujące testy czynności wątroby, należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania newirapiny oraz w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia.

Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby były opisywane w przypadku leczenia newirapiną, w niektórych przypadkach już w trakcie pierwszych kilku tygodni leczenia.

Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych jest często opisywane i nie zawsze stanowi przeciwwskazanie do stosowania newirapiny. Bezobjawowe zwiększenie aktywności GGTP nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania leczenia.

Kontrola czynności wątroby powinna być przeprowadzana co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, po trzecim miesiącu, a następnie w regularnych odstępach czasu. Należy przeprowadzać kontrolne badania czynności wątroby, gdy u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na zapalenie wątroby i (lub) reakcje nadwrażliwości.

Jeżeli aktywność AspAT lub AlAT jest większa niż 2,5-krotna wartość górnej granicy normy, należy częściej przeprowadzać badania kontrolne podczas regularnych wizyt. Newirapiny nie wolno podawać pacjentom, u których przed leczeniem aktywność AspAT lub AlAT była większa niż 5-krotna wartość górnej granicy normy, dopóki wartości tych parametrów nie ustabilizują się poniżej 5-krotnej wartości górnej granicy normy (patrz punkt 4.3).

Lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na objawy zwiastujące zapalenie wątroby, takie jak brak apetytu, nudności, żółtaczkę, bilirubinurię, jasne stolce, powiększenie lub tkliwość wątroby. Należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów.

**Jeżeli aktywność AspAT lub AlAT jest większa niż 5-krotna wartość górnej granicy normy, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania newirapiny. Jeśli wartości AspAT lub AlAT wrócą do poziomu początkowego i jeśli u pacjenta nie wystąpią objawy zapalenia wątroby, wysypka, lub inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności narządów, ponowne zastosowanie newirapiny jest w indywidualnych przypadkach możliwe, rozpoczynając od dawki 200 mg na dobę przez 14 dni, a następnie 400 mg na dobę. W takich przypadkach należy częściej kontrolować czynność wątroby. Jeżeli nieprawidłowości w zakresie testów czynności wątroby nawrócą, należy na stałe zrezygnować z podawania newirapiny.**

**W przypadku stwierdzanego klinicznie zapalenia wątroby, z objawami takimi jak brak łaknienia, nudności, wymioty, żółtaczkę wraz z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, jak umiarkowane lub znaczne odchylenia w badaniach czynnościowych wątroby (z wyjątkiem GGTP), należy na stałe odstawić newirapinę. Nie wolno ponawiać prób podawania Viramune u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu zapalenia wątroby wywołanego newirapiną.**

#### Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viramune u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Viramune jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh C, patrz punkt 4.3). Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują konieczność zachowania ostrożności podczas podawania newirapiny pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg skali Childa-Pugha). Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawani terapii przeciwtretowirusowej są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednocześnie prowadzonego leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy uważnie zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych leków.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w wywiadzie, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia przeciwtretowirusowego i powinni oni być monitorowani zgodnie ze standardową procedurą. Jeśli występuje pogorszenie choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

#### Pozostałe ostrzeżenia

**Profilaktyka po ekspozycji:** U osób nie zakażonych wirusem HIV, lecz przyjmujących wielokrotne dawki produktu Viramune w profilaktyce po ekspozycji, (użycie poza zarejestrowanym wskazaniem), zanotowano ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu. Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących używania produktu Viramune w profilaktyce po ekspozycji, w szczególności w aspekcie stosowania leku. W związku z tym, w takich przypadkach stosowanie leku nie jest zalecane.

Leczenie skojarzone z newirapiną nie leczy zakażenia HIV-1; pacjenci mogą nadal odczuwać dolegliwości chorobowe związane z zaawansowanym zakażeniem HIV-1, w tym mogą u nich występować zakażenia wywołane drobnoustrojami oportunistycznymi.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Hormonalne metody kontroli urodzeń inne niż depot octanu medroksyprogesteronu DMPA (DMPA) nie powinny być stosowane jako wyłączna metoda antykoncepcji u kobiet przyjmujących Viramune, gdyż newirapina może zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu. Z tego powodu, oraz w celu zmniejszenia ryzyka przenoszenia zakażenia wirusem HIV, zaleca się stosowanie mechanicznych środków antykoncepcyjnych (np. prezerwatyw). Dodatkowo, w sytuacji, gdy doustne środki antykoncepcyjne są stosowane w celu terapii hormonalnej, w trakcie przyjmowania newirapiny należy monitorować ich działanie terapeutyczne.

#### *Masa ciała i parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na związek z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

W badaniach klinicznych podawanie produktu Viramune było związane ze zwiększeniem stężenia HDL-cholesterolu oraz ogólną poprawą współczynnika cholesterolu całkowitego i HDL-cholesterolu. Jednakże wobec braku specyficznych badań, znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane. Ponadto nie wykazano, aby produkt leczniczy Viramune powodował zaburzenia przemiany glukozy.

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w warunkach reaktywacji immunologicznej; zgłaszany czas do ich wystąpienia jest jednak bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dostępne dane farmakokinetyczne sugerują, że jednoczesne stosowanie ryfampicyny i newirapiny nie jest zalecane. Nie zaleca się też podawania produktu Viramune z następującymi lekami: efawirenz, ketokonazol, delawirdyna, etrawiryna, rilpiwiryna, elwitegrawir (w skojarzeniu z kobicystatem), atazanawir (w skojarzeniu z rytonawirem), boceprewir; fosamprenawir (jeśli nie jest podawany jednocześnie z małą dawką rytonawiru) (patrz punkt 4.5).

Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.

#### Nadwrażliwość

Sacharoza: 1 ml zawiesiny doustnej Viramune zawiera 150 mg sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sorbitol: 1 ml zawiesiny doustnej Viramune zawiera 162 mg sorbitolu. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Parahydroksybenzoesan metylu i propylu: zawiesina doustna Viramune zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Newirapina jest induktorem izoenzymu CYP3A i potencjalnie CYP2B6, przy czym maksymalna indukcja występuje w ciągu 2–4 tygodni od rozpoczęcia leczenia wielodawkowego.

Związki wykorzystujące ten szlak metaboliczny mogą wykazywać zmniejszone stężenia w osoczu w przypadku ich równoczesnego stosowania z newirapiną. Zaleca się staranne monitorowanie skuteczności terapeutycznej produktów leczniczych metabolizowanych przez P450 podczas ich stosowania w skojarzeniu z newirapiną.

Pokarm, leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające zasadowy związek buforowy nie wpływają na wchłanianie newirapiny.

Dane dotyczące interakcji przedstawiono w postaci średniej geometrycznej z 90-procentowym przedziałem ufności (90% CI), o ile tylko dane te były dostępne. NW = niewykrywalne, ↑ = zwiększone, ↓ = zmniejszone, ↔ = brak działania

<b>Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania</b>
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b><i>NRTI</i></b>		
Dydanozyna 100–150 mg dwa razy na dobę	AUC dydanozyny ↔ 1,08 (0,92–1,27) C <sub>min</sub> dydanozyny NW C <sub>max</sub> dydanozyny ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Dydanozynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W mikrosomach wątroby ludzkiej abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.

Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę	Nie stwierdzono zmian pozornego klirensu i objętości dystrybucji lamiwudyny, co sugeruje brak działania newirapiny indukującego klirens lamiwudyny.	Lamiwudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89–1,03) C <sub>min</sub> stawudyny NW C <sub>max</sub> stawudyny ↔ 0,94 (0,86–1,03)  Newirapina: stężenia leku okazały się niezmienione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas równoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmienione. Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.	Tenofowir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Zydowudyna 100–200 mg trzy razy na dobę	AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60–0,96) C <sub>min</sub> zydowudyny NW C <sub>max</sub> zydowudyny ↓ 0,70 (0,49–1,04)  Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania  Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.
<b>NNRTI</b>		
Efawirenz 600 mg na dobę	AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66–0,86) C <sub>min</sub> efawirenu ↓ 0,68 (0,65–0,81) C <sub>max</sub> efawirenu ↓ 0,88 (0,77–1,01)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków zwiększa toksyczność i nie prowadzi do poprawy skuteczności w porównaniu do stosowania każdego z tych NNRTI w monoterapii (wyniki badania 2NN,

		patrz punkt 5.1).
Delawirdyna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna	Jednoczesne stosowanie etrawiryny i newirapiny może powodować znaczące zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu oraz utratę terapeutycznego działania etrawiryny.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
<b>PI</b>		
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg na dobę 400/100 mg na dobę	<p><u>Atazanawir/r 300/100mg:</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,58 (0,48–0,71) C<sub>min</sub> atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20–0,40) C<sub>max</sub> atazanawiru/r ↓ 0,72 (0,60–0,86)</p> <p><u>Atazanawir/r 400/100 mg</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,81 (0,65–1,02) C<sub>min</sub> atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27–0,60) C<sub>max</sub> atazanawiru/r ↔ 1,02 (0,85–1,24) (w porównaniu do dawki 300/100 mg bez newirapiny)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,25 (1,17–1,34) C<sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,32 (1,22–1,43) C<sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,17 (1,09–1,25)</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).
Darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	<p>AUC darunawiru ↑ 1,24 (0,97–1,57) C<sub>min</sub> darunawiru ↔ 1,02 (0,79–1,32) C<sub>max</sub> darunawiru ↑ 1,40 (1,14–1,73)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,27 (1,12–1,44) C<sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,47 (1,20–1,82) C<sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,18 (1,02–1,37)</p>	Darunawir i Viramune można stosować bez modyfikacji dawki.
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę,	<p>AUC amprenawiru ↓ 0,67 (0,55–0,80) C<sub>min</sub> amprenawiru ↓ 0,65 (0,49–0,85) C<sub>max</sub> amprenawiru ↓ 0,75 (0,63–0,89)</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Viramune, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie

	AUC newirapiny ↑ 1,29 (1,19–1,40) C <sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,34 (1,21–1,49) C <sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,25 (1,14–1,37)	podawany z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir/ rytonawir 700/100 mg dwa razy na dobę	AUC amprenawiru ↔ 0,89 (0,77–1,03) C <sub>min</sub> amprenawiru ↓ 0,81 (0,69–0,96) C <sub>max</sub> amprenawiru ↔ 0,97 (0,85–1,10)  AUC newirapiny ↑ 1,14 (1,05–1,24) C <sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,22 (1,10–1,35) C <sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Fosamprenawir/rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania
Lopinawir/rytonawir (kapsułki) 400/100 mg dwa razy na dobę	<u>Dorośli pacjenci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,73 (0,53–0,98) C <sub>min</sub> lopinawiru ↓ 0,54 (0,28–0,74) C <sub>max</sub> lopinawiru ↓ 0,81 (0,62–0,95)	Zalecane jest zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 533/133 mg (4 kapsułki) lub 500/125 mg (5 tabletek z 100/25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune. Nie jest konieczna korekta dawkowania produktu Viramune podawanego równocześnie z lopinawirem.
Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę	<u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,78 (0,56–1,09) C <sub>min</sub> lopinawiru ↓ 0,45 (0,25–0,82) C <sub>max</sub> lopinawiru ↓ 0,86 (0,64–1,16)	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 300/75 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zmniejszenia wrażliwości na lopinawir/rytonawir.
Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę	AUC rytonawiru ↔ 0,92 (0,79–1,07) C <sub>min</sub> rytonawiru ↔ 0,93 (0,76–1,14) C <sub>max</sub> rytonawiru ↔ 0,93 (0,78–1,07)  Newirapina; Jednoczesne podawanie prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Sakwinawir/rytonawir	Dane dostępne w ograniczonym zakresie na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji pomiędzy	Sakwinawir/rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.

	sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapią.	
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego interakcji leków. Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C <sub>min</sub> o 20%.	Typranawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.

<b>INHIBITORY WEJŚCIA</b>		
Enfuwirtyd	Z uwagi na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtydem a newirapiną.	Enfuwirtyd i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku ↔ 1,01 (0,6–1,55) C <sub>min</sub> marawiroku NW C <sub>max</sub> marawiroku ↔ 1,54 (0,94–2,52) w porównaniu do kontroli historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
<b>INHIBITORY INTEGRAZY</b>		
Elwitegrawir/ Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat, inhibitor 3A cytochromu P450 istotnie hamuje aktywność enzymów wątrobowych oraz innych szlaków przemian metabolicznych. Dlatego jednoczesne podawanie może powodować zmiany stężenia kobicystatu i produktu Viramune w osoczu.	Nie zaleca się stosowania produktu Viramune z elwitegrawirem jednocześnie z kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Brak danych klinicznych. Z uwagi na szlak przemian metabolicznych raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	Raltegrawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
<b>ANTYBIOTYKI</b>		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62–0,76) C <sub>min</sub> klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30–0,64) C <sub>max</sub> klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69–0,86)  AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16–1,73) C <sub>min</sub> metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68–1,49) C <sub>max</sub> metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21–1,80)  AUC newirapiny ↑ 1,26 C <sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,28 C <sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,24	Doszło do istotnego zmniejszenia ekspozycji klarytromycyny i do zwiększenia ekspozycji metabolitu 14-OH. Ponieważ czynny metabolit klarytromycyny wykazuje zmniejszoną aktywność wobec <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , może występować zmieniona ogólna aktywność przeciwko temu drobnoustrojowi chorobotwórczemu. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych w stosunku do klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem zaburzeń czynności wątroby.

	w porównaniu do kontroli historycznych.	
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	<p>AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98–1,40)  <math>C_{\min}</math> ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84–1,37)  <math>C_{\max}</math> ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09–1,51)</p> <p>AUC metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84–1,84)  <math>C_{\min}</math> metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86–1,74)  <math>C_{\max}</math> metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,29 (0,98–1,68)</p> <p>Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych farmakokinetycznych.</p>	Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i produktu Viramune. Ryfabutynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania. Ze względu na znaczną zmienność międzypersoniczną, u niektórych pacjentów może dochodzić do znacznego zwiększenia całkowitego wpływu ryfabutyny na organizm i mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności ryfabutyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.
Ryfampicyna 600 mg na dobę	<p>AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96–1,28)  <math>C_{\min}</math> ryfampicyny NW  <math>C_{\max}</math> ryfampicyny ↔ 1,06 (0,91–1,22)</p> <p>AUC newirapiny ↓ 0,42  <math>C_{\min}</math> newirapiny ↓ 0,32  <math>C_{\max}</math> newirapiny ↓ 0,50  w porównaniu do kontroli historycznych.</p>	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i produktu Viramune (patrz punkt 4.4). Lekarze zamierzający leczyć pacjentów ze współwystępującym zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu Viramune, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfampicyny.
<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>		
Flukonazol 200 mg na dobę	<p>AUC flukonazolu ↔ 0,94 (0,88–1,01)  <math>C_{\min}</math> flukonazolu ↔ 0,93 (0,86–1,01)  <math>C_{\max}</math> flukonazolu ↔ 0,92 (0,85–0,99)</p> <p>Newirapina: Całkowita ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.</p>	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na produkt Viramune należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania tych produktów leczniczych i konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.
Itrakonazol 200 mg na dobę	<p>AUC itrakonazolu ↓ 0,39  <math>C_{\min}</math> itrakonazolu ↓ 0,13  <math>C_{\max}</math> itrakonazolu ↓ 0,62</p>	Należy rozważyć korektę dawkowania itrakonazolu w przypadku równoczesnego podawania tych dwóch leków.

	Newirapina: Nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.	
Ketokonazol 400 mg na dobę	AUC ketokonazolu ↓ 0,28 (0,20–0,40) C <sub>min</sub> ketokonazolu NW C <sub>max</sub> ketokonazolu ↓ 0,56 (0,42–0,73)  Stężenia newirapiny w osoczu: ↑ 1,15–1,28 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania ketokonazolu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C</b>		
Adefowir	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i adefowiru (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Adefowir nie wpływał na żadne ze wspólnych izoform CYP, o których wiadomo, że biorą udział w metabolizmie leku u ludzi i jest wydalany przez nerki. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Adefowir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Boceprewir	Boceprewir jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4/5. Jednoczesne podanie boceprewiru i leków, które indukują lub hamują CYP3A4/5, może zwiększać lub zmniejszać ekspozycję. Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszyły się po podaniu razem z NNRTI o podobnym szlaku metabolicznym jak newirapina. Kliniczne skutki tego zaobserwowanego zmniejszenia minimalnych stężeń boceprewiru w osoczu nie zostały bezpośrednio ocenione.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania boceprewiru i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).
Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru.	Entekawir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Interferony (pegylowany	Interferony nie wykazują znanego wpływu na CYP 3A4 lub 2B6. Nie	Interferony i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.

interferon alfa 2a i alfa 2b)	oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	
Rybawiryna	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i rybawiryny (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Rybawiryna nie hamuje enzymów cytochromu P450, nie występują także żadne dowody pochodzące z badań nad toksycznością mówiące o tym, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Rybawirinę i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Telaprewir	Telaprewir jest metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP3A. Lek ten jest substratem glikoproteiny P. Inne enzymy także mogą brać udział w metabolizmie. Jednoczesne podanie telaprewiru i produktów leczniczych, które indukują CYP 3A i (lub) glikoproteinę P, może zmniejszać stężenie telaprewiru w osoczu. Nie przeprowadzono badania dotyczące interakcji między lekami: telaprewirem i newirapiną, jednak badania dotyczące interakcji telaprewiru i NNTRI z podobnym do newirapiny szlakiem metabolicznym wykazały zmniejszone stężenia obu substancji. Wyniki badań DDI telaprewiru z efawirenzem wykazały, że należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania telaprewiru i induktorów P450.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania telaprewiru i newirapiny. Jeśli telaprewir jest podawany jednocześnie z lekiem Viramune, należy rozważyć dostosowanie dawki telaprewiru.
Telbiwudyna	Telbiwudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbiwudyny.	Telbiwudynę i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
<b>LEKI ZOBOJETNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY</b>		
Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.  $C_{\min}$ newirapiny $\uparrow$ 1,07	Cymetydynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>		

Warfaryna	Interakcja pomiędzy newirapiną a lekiem przeciwzakrzepowym warfaryną jest złożona, przy czym podczas równoczesnego stosowania tych leków może dochodzić zarówno do wydłużenia, jak i do skrócenia czasu krzepnięcia.	Konieczna jest ścisła obserwacja siły działania przeciwzakrzepowego.
<b>LEKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depo (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	AUC DMPA ↔ C <sub>min</sub> DMPA ↔ C <sub>max</sub> DMPA ↔  AUC newirapiny ↑ 1,20 C <sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,20	Równoczesne stosowanie produktu Viramune nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i VIRAMUNE można stosować bez korekty dawkowania.
Etynyloestradiol (EE) 0,035 mg	AUC EE ↓ 0,80 (0,67–0,97) C <sub>min</sub> EE NW C <sub>max</sub> EE ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Nie należy stosować doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących produkt Viramune (patrz punkt 4.4). Nie ustalono właściwych pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek hormonalnych leków antykoncepcyjnych (w postaciach doustnych lub w innych formach dawkowania) innych niż DMPA w skojarzeniu z produktem Viramune
Noretyndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET ↓ 0,81 (0,70–0,93) C <sub>min</sub> NET NW C <sub>max</sub> NET ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
<b>LEKI PRZECIWBÓLOWE, OPIOIDY</b>		
Metadon, dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu ↓ 0,40 (0,31–0,51) C <sub>min</sub> metadonu NW C <sub>max</sub> metadonu ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące metadonem, u których rozpoczyna się leczenie produktem Viramune, należy obserwować w celu wykrycia objawów odstawiennych i należy u nich skorygować odpowiednio dawkę metadonu.
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>		
Preparaty dziurawca zwyczajnego	Może dochodzić do zmniejszenia stężenia newirapiny w surowicy w wyniku jednoczesnego stosowania ziołowych preparatów dziurawca zwyczajnego ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących produkt leczniczy i (lub) białek transportowych przez dziurawiec.	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ziołowych preparatów zawierających dziurawiec i produktem Viramune (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent stosuje już preparaty dziurawca, należy skontrolować wartości stężenia newirapiny oraz, o ile jest to możliwe, poziom wirusa we krwi i odstawić

		<p>preparat dziurawca. Po odstawieniu preparatu dziurawca może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne skorygowanie dawki produktu Viramune. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie od zakończenia leczenia preparatami dziurawca.</p>
--	--	--

### Inne informacje:

Metabolity newirapiny: Badania z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że obecność dapsonu, ryfabutyiny, ryfampicyny i trimetoprymu/sulfametoksazolu nie wpływała na tworzenie się hydroksylowych metabolitów newirapiny. Ketokonazol i erytromycyna znacząco hamowały tworzenie się hydroksylowych metabolitów newirapiny.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny stosować doustnych środków antykoncepcyjnych jako jedynej metody zapobiegania ciąży, ponieważ newirapina może zmniejszać stężenia tych leków w osoczu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### Ciąża

Dostępne obecnie dane dotyczące kobiet ciężarnych nie wskazują na istnienie toksyczności powodującej wady rozwojowe lub działania toksycznego na płód i (lub) noworodka. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Należy zachować ostrożność przepisując newirapinę kobietom w ciąży (patrz punkt 4.4). Ryzyko hepatotoksyczności jest większe u kobiet z liczbą komórek CD4 powyżej 250/mm<sup>3</sup>, z wykrywalnym stężeniem HIV-1 RNA w osoczu (50 lub więcej kopii/ml), należy więc wziąć ten czynnik pod uwagę przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających dowodów potwierdzających, że brak zwiększonego ryzyka toksyczności obserwowany u leczonych wcześniej kobiet rozpoczynających leczenie newirapiną z niewykrywalnym mianem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4 powyżej 250 komórek/mm<sup>3</sup> dotyczy również ciężarnych kobiet. We wszystkich randomizowanych badaniach badających tę kwestię wykluczano kobiety w ciąży, a liczba kobiet ciężarnych była zaniżona zarówno w badaniach kohortowych, jak i metaanalizach.

### Karmienie piersią

Newirapina łatwo przenika przez barierę łożyskową i jest wykrywana w mleku matki.

Aby uniknąć ryzyka przekazania HIV po urodzeniu zaleca się, by matki zakażone HIV nie karmiły piersią niemowląt oraz by przerywały karmienie piersią, jeżeli newirapinę.

### Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej obserwowano dowody na zmniejszenie płodności u szczurów.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, w tym zmęczenia, podczas leczenia produktem Viramune. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas jazdy samochodem lub obsługi maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, powinien unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Viramune, występującymi we wszystkich badaniach klinicznych, były: wysypka, reakcje alergiczne, zapalenie

wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, gorączka, ból głowy i bóle mięśni.

Doświadczenia w stosowaniu leku po jego dopuszczeniu do obrotu wykazały, że do najcięższych objawów niepożądanych należą zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ciężkie zapalenie wątroby, niewydolność wątroby oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, charakteryzujące się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, powiększenie węzłów chłonnych oraz wpływ na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek. Pierwsze 18 tygodni leczenia stanowi okres krytyczny wymagający ścisłej kontroli (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zanotowano następujące działania niepożądane, które mogą być związane ze stosowaniem produktu Viramune. Częstość ich występowania oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych dla przypadków uznanych za powiązane z leczeniem produktem Viramune.

Częstość występowania określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często	granulocytopenia
Niezbyt często	niedokrwistość

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Często	nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka)
Niezbyt często	reakcje anafilaktyczne
Rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi,

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często	bóle głowy
--------	------------

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często	nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka
--------	---

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Często	zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność) (1,9%)
Niezbyt często	żółtaczka
Rzadko	piorunujące zapalenie wątroby (mogące prowadzić do zgonu)

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo często	wysypka (12,5%)
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (mogące prowadzić do zgonu) (0,2%), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często	bóle mięśni, bóle stawów
--------	--------------------------

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często	gorączka, zmęczenie
--------	---------------------

### *Badania laboratoryjne*

Często nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferaz, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia).

Niezbyt często zmniejszenie stężenia fosforu we krwi; podwyższone ciśnienie krwi

### Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu 1100.1090, z którego otrzymano większość zgłoszeń działań niepożądanych (n=28), częstość występowania granulocytopenii u pacjentów przyjmujących placebo (3,3%) była większa niż u pacjentów przyjmujących newirapinę (2,5%).

Reakcję anafilaktyczną zidentyfikowano w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, lecz nie była ona obserwowana w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstość występowania oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n=2718).

Zmniejszenie stężenia fosforu we krwi i podwyższone ciśnienie krwi obserwowano w badaniach klinicznych, w których jedocześnie podawano tenofowir i emtrycyabinę.

### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi zanotowano również następujące objawy: zapalenie trzustki, neuropatię obwodową, małopłytkowość. Te działania niepożądane są najczęściej związane z zastosowaniem innych preparatów przeciwwretrowirusowych i mogą występować, gdy newirapina jest stosowana razem z innymi lekami; jest jednak mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane przez newirapinę. Rzadko opisywano zespoły niewydolności wątroby i nerek.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby); zgłaszany czas do ich wystąpienia jest jednak bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

## *Skóra i tkanki podskórne*

Głównym objawem klinicznym działania toksycznego newirapiny jest wysypka pojawiająca się u 12,5% pacjentów objętych wielolekowymi programami leczenia w badaniach kontrolowanych.

Wysypki są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, z plamkowo-grudkowymi rumieniowymi wykwitami, ze świądem lub bez świądu, zlokalizowane na tułowie, twarzy lub kończynach. Zanotowano przypadki reakcji nadwrażliwości (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). Wysypki występują jako pojedynczy objaw lub jako reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, charakteryzująca się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawowe i mięśniowe, powiększenie węzłów chłonnych oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek.

Wśród pacjentów leczonych newirapiną pojawiły się przypadki ciężkich lub zagrażających życiu reakcji skórnych w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN). Opisano przypadki zgonów w przebiegu zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi. Większość ciężkich wysypek wystąpiło w pierwszych 6 tygodniach leczenia i kilku pacjentów wymagało hospitalizacji, a jeden interwencji chirurgicznej (patrz punkt 4.4).

## *Wątroba i drogi żółciowe*

Najczęściej obserwowane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby, w tym AlAT, AspAT, GGTP, bilirubiny całkowitej i fosfatazy zasadowej. Najczęściej pojawiało się bezobjawowo przebiegające zwiększenie aktywności GGTP. Zanotowano przypadki żółtaczki. Wśród pacjentów leczonych newirapiną wystąpiły przypadki zapalenia wątroby (ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność, w tym zgon w przebiegu piorunującego zapalenia wątroby). Najlepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby były podwyższone wartości wyników testów czynnościowych wątroby. Pierwsze 18 tygodni leczenia to okres krytyczny, kiedy wymagane jest ściśle monitorowanie (patrz punkt 4.4).

## Dzieci i młodzież

Na podstawie badania klinicznego z udziałem 361 dzieci, z których większość otrzymywała leczenie skojarzone z ZDV i(lub) ddI, można stwierdzić, że najczęściej występujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem newirapiny są podobne do występujących u pacjentów dorosłych. Granulocytopenia u dzieci występuje częściej. W otwartym badaniu klinicznym (ACTG 180) granulocytopenia, oceniona jako związana z leczeniem, występowała u 5/37 (13,5%) pacjentów. W podwójnie ślepych kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (ACTG 245) częstość występowania ciężkiej granulocytopenii związanej z leczeniem wynosiła 5/305 (1,6%). W tej populacji zanotowano pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub zespołu Stevensa-Johnsona z martwicą toksyczno-rozplywną naskórka.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie istnieje antidotum w przypadku przedawkowania newirapiną. Zanotowano przypadki przedawkowania produktu Viramune po przyjęciu dawek 800 do 6000 mg na dobę przez okres 15 dni. U pacjentów wystąpiły: obrzęki, rumień guzowaty, zmęczenie, gorączka, ból głowy, bezsenność, nudności, nacieki w płucach, wysypka, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zmniejszenie masy ciała. Wszystkie powyższe objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia newirapiną.

### Dzieci i młodzież

Opisywano jeden przypadek znacznego nieumyślnego przedawkowania u noworodka. Przyjęta dawka była 40-krotnie większa niż zalecana dawka 2 mg/kg mc./dobę. Obserwowano łagodną neutropenię i hiperlaktatemia, które ustąpiły samoistnie w ciągu jednego tygodnia bez powikłań klinicznych. Po jednym roku rozwój dziecka był prawidłowy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AG01

#### Mechanizm działania

Newirapina jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Newirapina jest niekompetencyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1, jednak nie wykazuje biologicznie znaczącej aktywności hamowania odwrotnej transkryptazy HIV-2 lub eukariotycznych polimeraz DNA  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$ .

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniach 293 komórek nerkowych z ludzkiego zarodka mediana wartości  $EC_{50}$  (stężenie 50% hamowania) newirapiny wynosiła 63 nM w stosunku do izolowanych linii z grupy M HIV-1 z kładów A, B, C, D, F, G, i H oraz krążących postaci rekombinowanych (ang. circulating recombinant forms – CRF), CRF01\_AE, CRF02\_AG oraz CRF12\_BF. W grupie 2923 izolowanych klinicznie linii przeważnie z grupy B HIV-1 średnia wartość  $EC_{50}$  wynosiła 90 nM. Porównywalne wartości  $EC_{50}$  uzyskiwano w badaniu aktywności przeciwwirusowej newirapiny w komórkach jednojądrzastych z krwi obwodowej, komórkach makrofagów i na linii komórek limfoblastoidalnych. Newirapina nie wykazywała aktywności przeciwwirusowej w stosunku do izolowanych linii z grup O HIV-1 i HIV-2 w hodowli komórkowej.

Newirapina w kombinacji z efawirenzem wykazywała silne działanie antagonistyczne *in vitro* w stosunku do anty-HIV-1 (patrz punkt 4.5). Działanie to było addytywne w stosunku do działania antagonistycznego inhibitora proteazy rytonawiru lub do inhibitora fuzji enfuwirtydu. Newirapina wykazywała działanie anty-HIV-1 od addytywnego do synergicznego w kombinacji z inhibitorami proteazy amprenawirem, atazanawirem, indynawirem, lopinawirem, sakwinawirem oraz typranawirem oraz z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): abakawirem, didanozyną, emtricytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem oraz zydowudyną. Aktywność anty-HIV-1 newirapiny była antagonizowana *in vitro* przez produkt leczniczy anty-HBV adefowir oraz przez produkt leczniczy anty-HCV rybawiryne.

#### Oporność

*In vitro* wyizolowano wirusy HIV o zmniejszonej wrażliwości (100-250-krotnie) na newirapinę w hodowli komórkowej. Analiza genotypowa wykazała mutacje Y181C i (lub) V106A HIV-1 RT w

zależności od szczepu wirusa i badanej linii komórkowej. Czas do wystąpienia oporności na newirapinę w hodowli komórkowej nie zmieniał się po podaniu newirapiny w skojarzeniu z kilkoma innymi lekami z grupy NNRTI.

Analiza genotypowa wirusa izolowanego od pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi z niepowodzeniem wirusologicznym (n=71) po podawaniu newirapiny raz na dobę (n=25) lub dwa razy na dobę (n=46) w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną przez 48 tygodni wykazała, że izolowane szczepy od odpowiednio 8 z 25 i 23 z 46 pacjentów zawierały jedną lub więcej z następujących substytucji związanych z opornością na leki NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L i M230L.

### Oporność krzyżowa

In vitro obserwowano szybkie pojawianie się szczepów wirusa HIV, wykazujących oporność krzyżową na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Oczekuje się występowania oporności krzyżowej na delawirdynę lub efawirenz po niepowodzeniu wirusologicznym po leczeniu newirapiną. W zależności od wyników badania oporności, w następnej kolejności można zastosować schemat leczenia z etrawiryną. Występowanie oporności krzyżowej pomiędzy newirapiną a którymś z leków z grupy inhibitorów proteazy HIV, inhibitorów integrazy HIV lub inhibitorami wnikania HIV jest mało prawdopodobne, ze względu na zaangażowanie różnych enzymów docelowych. Podobnie potencjał występowania oporności krzyżowej pomiędzy newirapiną a lekami z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy jest niski, ponieważ cząsteczki mają różne miejsca wiązania na enzymie odwrotnej transkryptazy.

### Wyniki badań klinicznych

Działanie produktu Viramune oceniano zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych.

#### Badanie u pacjentów wcześniej nieleczonych

##### *Badanie 2NN*

Podwójne badanie inhibitorów nienukleozydowych 2 NN było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym porównującym preparat zawierający substancję z grupy NNRTI – newirapinę, efawirenz oraz oba produkty lecznicze podawane jednocześnie.

1216 pacjentów nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi z początkowym mianem w osoczu HIV-1 RNA > 5000 kopii/ml przypisano do grupy otrzymującej produkt Viramune 400 mg raz na dobę, Viramune 200 mg dwa razy na dobę, efawirenz 600 mg raz na dobę lub Viramune (400 mg) i efawirenz (800 mg) raz na dobę oraz stawudynę i lamiwudynę przez 48 tygodni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, niepowodzenie leczenia, zdefiniowano jako obniżenie o mniej niż 1 log<sub>10</sub> miana HIV-1 RNA w osoczu w ciągu pierwszych 12 tygodni, lub dwa kolejne pomiary ponad 50 kopii/ml od 24 tygodnia, lub progresja choroby.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 34 lata; około 64% pacjentów było płci męskiej; mediana liczby komórek CD4 wynosiła 170 i 190 komórek/mm<sup>3</sup> odpowiednio w grupie otrzymującej produkt Viramune dwa razy na dobę oraz w grupie otrzymującej efawirenz. Pomiedzy grupami nie występowały znaczące różnice pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej.

Porównanie ustalonych wcześniej parametrów skuteczności pomiędzy grupą otrzymującą produkt Viramune dwa razy na dobę oraz grupą otrzymującą efawirenz.

Schemat leczenia newirapiną dwa razy na dobę oraz schemat leczenia efawirenzem nie różniły się znacząco ( $p=0,091$ ) pod względem skuteczności mierzonej niepowodzeniem leczenia lub jakimkolwiek składnikiem niepowodzenia leczenia, w tym niepowodzenia wirusologicznego.

Jednoczesne stosowanie newirapiny (400 mg) i efawirenu (800 mg) było związane z największą częstością występowania działań niepożądanych oraz największym odsetkiem niepowodzeń leczenia (53,1%). Ponieważ schemat terapeutyczny newirapina + efawirenz nie był związany z dodatkową skutecznością i powodował więcej działań niepożądanych niż każdy z tych produktów leczniczych oddzielnie, stosowanie tego schematu terapeutycznego nie jest zalecane.

U 20% pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę oraz u 18% pacjentów przyjmujących efawirenz występowało co najmniej jedno działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia. Zapalenie wątroby zgłaszane jako działanie niepożądane występowało odpowiednio u 10 (2,6%) oraz 2 (0,5%) pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę i efawirenz. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna toksyczność wątroby potwierdzona laboratoryjnie 3 lub 4 stopnia, wynosił 8,3% w przypadku pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę oraz 4,5% w przypadku efawirenu. Spośród pacjentów z toksycznością wątroby 3 lub 4 stopnia potwierdzoną laboratoryjnie, odsetek pacjentów z jednoczesnym zapaleniem wątroby typu B lub C wynosił 6,7% oraz 20,0% w grupie przyjmującej newirapinę dwa razy na dobę oraz 5,6% i 11,1% w grupie przyjmującej efawirenz.

#### *Trzyletnie badanie w okresie obserwacji 2NN*

Retrospektywne badanie wielośrodkowe porównujące skuteczność przeciwwirusową produktu Viramune oraz efawirenz w ciągu 3 lat w skojarzeniu z stawudyną i lamiwudyną u pacjentów w badaniu 2NN od 49. do 144. tygodnia. Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu 2NN i byli aktywnie obserwowani w 48. tygodniu, po zakończeniu badania oraz byli nadal leczeni w przychodni ośrodka prowadzącego badanie, byli proszeni o udział w tym badaniu. Pierwszorzędowe punkty końcowe (odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia) oraz drugorzędowe punkty końcowe badania, jak również leczenie podstawowe były podobne do oryginalnego badania 2NN.

W tym badaniu udokumentowano trwałą odpowiedź na produkt Viramune przez co najmniej trzy lata oraz równoważność w zakresie 10% pomiędzy produktem Viramune 200 mg dwa razy na dobę a efawirenzem pod względem niepowodzenia leczenia. Zarówno pierwszorzędowe ( $p=0,92$ ) jak i drugorzędowe punkty końcowe nie wykazywały statystycznie znaczących różnic pomiędzy efawirenzem a produktem Viramune 200 mg dwa razy na dobę.

#### Badanie pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi

##### *Badanie NEFA*

Badanie NEFA jest kontrolowanym, prospektywnym i randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym opcje terapeutyczne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na inhibitorze proteazy z niewykrywalnym obciążeniem na produkt Viramune, efawirenz lub abakawir. W badaniu przypisano losowo 460 dorosłych, którzy przyjmowali dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy oraz co najmniej jeden inhibitor proteazy (PI) oraz, u których stężenie HIV-1 RNA w osoczu było mniejsze niż 200 kopii/ml przez co najmniej ostatnie sześć miesięcy i zmieniono lek z PI na produkt Viramune (155 pacjentów), efawirenz (156), lub abakawir (149). Pierwszorzędom punktem końcowym był zgon, progresja do AIDS lub zwiększenie stężenia HIV-1 RNA do 200 kopii lub więcej na ml.

Po 12 miesiącach estymator Kaplana–Meiera prawdopodobieństwa osiągnięcia punktu końcowego wynosiły 10% w grupie otrzymującej Viramune, 6% w grupie otrzymującej efawirenz oraz 13% w grupie otrzymującej abakawir ( $p=0,10$  według analizy intention-to-treat).

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była znacząco mniejsza (61 pacjentów lub 41%) w grupie przyjmującej abacawir w porównaniu z grupą przyjmującą newirapinę (83 pacjentów lub 54%) lub efawirenz (89 pacjentów lub 57%). Odstawienie produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych było konieczne u znacząco mniejszej liczby pacjentów przyjmujących abacawir (9 pacjentów lub 6%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi newirapinę (26 pacjentów lub 17%) lub efawirenz (27 pacjentów lub 17%).

#### Okoloporodowe przeniesienie wirusa

Przeprowadzono liczne badania oceniające wpływ stosowania produktu Viramune na okołoporodowe przeniesienie wirusa, gdzie szczególnie ważne było badanie HIVNET 012. Wykazało ono znaczące zmniejszenie ryzyka przeniesienia wirusa po zastosowaniu pojedynczej dawki newirapiny (13,1% (n=310)) w grupie stosującej Viramune, w porównaniu do 25,1% (n=308) w grupie zydowudyny podawanej bardzo krótko ( $p=0,00063$ ). Monoterapia z zastosowaniem produktu Viramune jest związana z rozwojem oporności na NNRTI. Pojedyncza dawka newirapiny podana matkom lub niemowlętom może prowadzić do zmniejszenia skuteczności, jeśli schemat leczenia zakażenia wirusem HIV z zastosowaniem newirapiny zostanie wprowadzony u tych pacjentów w ciągu 6 miesięcy lub wcześniej. Jednoczesne zastosowanie jakichkolwiek leków przeciwretrowirusowych z pojedynczą dawką newirapiny spowalnia wystąpienie oporności na newirapinę. Jeśli dostępne są inne leki przeciwretrowirusowe, pojedynczą dawkę produktu Viramune należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (jak zaleca się w międzynarodowych wytycznych).

Znaczenie kliniczne powyższych danych w populacjach europejskich nie zostało ustalone. Ponadto, jeśli produkt Viramune jest stosowany w pojedynczej dawce w celu zapobiegnięcia przeniesieniu zakażenia wirusem HIV-1 z matki na dziecko nie można wykluczyć ryzyka hepatotoksyczności u matki i dziecka.

#### Dzieci i młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w Południowej Afryce potwierdziły, że newirapina w dawkach 4/7 mg/kg mc. oraz 150 mg/m<sup>2</sup> pc. była dobrze tolerowana i skuteczna w leczeniu przeciwretrowirusowym u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży. Po 48 tygodniu obserwowano znaczącą poprawę pod względem odsetka komórek CD4+ w obu leczonych grupach. Ponadto oba schematy dawkowania były skuteczne w zmniejszaniu miana wirusa. W tym 48-tygodniowym badaniu nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania w żadnej z leczonych grup.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wykazano, że tabletki oraz zawiesina doustna Viramune są porównywalne pod względem biodostępności oraz mogą być stosowane zamiennie w dawkach do 200 mg.

Wchłanianie: Newirapina ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym (>90%) u zdrowych ochotników i dorosłych z zakażeniem wirusem HIV-1. Całkowita biodostępność u 12 zdrowych dorosłych po podaniu pojedynczej dawki wyniosła  $93\pm 9\%$  (średnie SD) dla tabletek 50 mg i  $91\pm 8\%$  dla roztworu doustnego. Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg newirapiny maksymalne stężenie w osoczu wynoszące  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ) było osiągnięte po 4 godzinach. W wyniku podania wielokrotnego maksymalne stężenia newirapiny zwiększały się liniowo w zakresie dawek 200 do 400 mg/dobę. Z doniesień literaturowych wynika, że u 20 pacjentów zarażonych HIV po podaniu leku w dawce 200 mg/dobę, stężenie maksymalne newirapiny w stanie równowagi wynosiło  $5,74 \mu\text{g/ml}$  (5,00-7,44) i stężenie minimalne  $3,73 \mu\text{g/ml}$  (3,20-5,08), przy wartości AUC  $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$  (96,0-143,5). Inne publikowane dane potwierdzają te wnioski. Długotrwała skuteczność jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, u których stężenie newirapiny nie jest mniejsze niż  $3,5 \mu\text{g/ml}$ .

Dystrybucja: Newirapina ma charakter lipofilowy i jest w zasadzie niezjonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji ( $V_d$ ) newirapiny wynosiła  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, wskazując na szeroką dystrybucję w tkankach człowieka. Newirapina łatwo przenika przez łożysko i jest wykrywana w mleku matki. Newirapina w ok. 60% wiąże się z białkami osocza krwi przy stężeniach w osoczu w zakresie 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . Stężenia newirapiny w płynie mózgowo-rdzeniowym człowieka ( $n=6$ ) wynosiły 45% ( $\pm 5\%$ ) stężeń w osoczu; stosunek ten równa się w przybliżeniu frakcji nie związanej z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja: Badania *in vivo* u ludzi i *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały intensywną biotransformację newirapiny przy udziale cytochromu P450 (utlenianie), w wyniku której powstawało kilka metabolitów hydroksylowanych. Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej sugerują, że w oksydacyjnym metabolizmie newirapiny biorą głównie udział izoenzymy cytochromu P450 z grupy CYP3A, choć i inne izoenzymy mogą odgrywać drugorzędą rolę. W badaniach oceniających zależność wydalania od masy ciała u ośmiu zdrowych ochotników - mężczyzn otrzymujących newirapinę w dawce 200 mg dwa razy na dobę do uzyskania stanu równowagi, a następnie pojedynczą dawkę 50 mg  $C_{14}$ -newirapiny, wykryto około  $91,4 \pm 10,5\%$  znakowanej radioaktywnie dawki, z czego  $81,3 \pm 11,1\%$  odzyskano w moczu, stanowiącym główną drogę wydalania w porównaniu z  $10,1 \pm 1,5\%$  w kale. Ponad 80% radioaktywności stwierdzonej w moczu pochodziło z produktów sprzęgania hydroksylowanych metabolitów z kwasem glukuronowym. Tak więc metabolizm z udziałem cytochromu P450, sprzęganie z kwasem glukuronowym i wydalanie z moczem glukuronidów stanowią główną drogę biotransformacji i eliminacji newirapiny u ludzi. Jedynie mała frakcja ( $<5\%$ ) radioaktywności w moczu (co odpowiada  $<3\%$  dawki całkowitej) pochodzi od związku macierzystego. Zatem wydalanie przez nerki odgrywa niewielką rolę w eliminacji związku macierzystego.

Wykazano, że newirapina jest induktorem wątrobowych enzymów metabolizujących cytochromu P450. Farmakokinetyka autoindukcji charakteryzuje się w przybliżeniu 1,5-2-krotnym zwiększeniem klirensu newirapiny w czasie terapii prowadzonej od pojedynczej dawki do dawki 200-400 mg/dobę podawanej przez 2-4 tygodnie.

Autoindukcja wyraża się także równoczesnym skróceniem okresu półtrwania w fazie eliminacji newirapiny w osoczu z około 45 godzin (pojedyncza dawka) do około 25-30 godzin po wielokrotnym podaniu 200-400 mg/dobę.

Zaburzenia czynności nerek: Przeprowadzono badania porównawcze farmakokinetyki newirapiny po podaniu pojedynczej dawki u 23 pacjentów z łagodnymi ( $50 \leq Cl_{kr} < 80$  ml/min), umiarkowanymi ( $30 \leq Cl_{kr} < 50$  ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), z uszkodzeniem nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease ESRD) wymagającą dializowania oraz u 8 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ( $Cl_{kr} > 80$  ml/min). Parametry farmakokinetyczne newirapiny nie zmieniły się w sposób istotny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi). Jednakże u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagającą dializowania, zanotowano zmniejszenie wartości AUC newirapiny o 43,5% w czasie tygodniowego stosowania. Wystąpiło też nagromadzenie hydroksylowych metabolitów newirapiny w osoczu krwi. Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują, że u pacjentów dializowanych, którzy są leczeni produktem Viramune, dodatkowe podawanie 200 mg produktu Viramune po każdej dializie pomaga zrównoważyć efekt dializy w odniesieniu do wartości klirensu newirapiny. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest  $\geq 20$  ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viramune.

Zaburzenia czynności wątroby: Przeprowadzono badanie w stanie równowagi porównujące 46 pacjentów z:  
łagodnym ( $n=17$ ; punktacja wg skali Ishaka 1-2),  
umiarkowanym ( $n=20$ ; punktacja wg skali Ishaka 3-4)

lub ciężkim (n=9; punktacja wg skali Ishaka 5-6, grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh u 8 pacjentów, 1 pacjenta nie dotyczyła klasyfikacja Child-Pugh) zwłóknieniem wątroby jako miarą niewydolności tego narządu.

Pacjenci objęci badaniem otrzymywali leczenie przeciwtretowirusowe obejmujące podawanie produktu Viramune 200 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 6 tygodni przed pobraniem próbek do badań farmakokinetycznych, przy czym mediana czasu trwania ich leczenia wynosiła 3,4 roku. W badaniu tym nie stwierdzono zmian dystrybucji farmakokinetycznej newirapiny podawanej w dawkach wielokrotnych i jej pięciu utlenionych metabolitów.

Jednak u około 15% pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, minimalne wartości stężenia newirapiny po jej podaniu wynosiły powyżej 9000 ng/ml (były dwukrotnie większe od zazwyczaj stwierdzanych wartości stężenia minimalnego). Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być poddawani starannej obserwacji pod względem objawów toksyczności wywoływanych przez produkt leczniczy.

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym podawanie 200 mg newirapiny w pojedynczej dawce u pacjentów niezakażonych wirusem HIV z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh: n=6; grupa B wg klasyfikacji Child-Pugh: n=4) zaobserwowano istotne zwiększenie AUC newirapiny u jednego z pacjentów z niewydolnością wątroby grupy B wg klasyfikacji Child-Pugh, z wodobrzuszem. Sugeruje to, że pacjenci z pogarszającą się czynnością wątroby i wodobrzuszem mogą być narażeni na zwiększone ryzyko kumulacji newirapiny w krążeniu ogólnym. Ze względu na to, że podczas wielokrotnego dawkowania newirapina indukuje swój własny metabolizm, to badanie obejmujące stosowanie pojedynczej dawki może nie odzwierciedlać wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę w przypadku wielokrotnego dawkowania (patrz punkt 4.4).

#### *Płeć i pacjenci w podeszłym wieku*

W ramach międzynarodowego badania 2NN przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1077 pacjentów, która obejmowała 391 kobiet. U kobiet stwierdzono o 13,8% mniejszy klirens newirapiny niż u mężczyzn. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie. Ponieważ ani masa ciała, ani wskaźnik masy ciała (BMI) nie wpływały na klirens newirapiny, wpływu płci nie można wyjaśnić wielkością ciała. Farmakokinetyka newirapiny u pacjentów z zakażeniem HIV-1 nie zmienia się w zależności od wieku (zakres: od 19 do 68 lat) ani rasy (czarna, latynoska, kaukaska) pacjenta. Nie prowadzono oddzielnych badań newirapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące farmakokinetyki newirapiny zostały pozyskane z dwóch głównych źródeł: 48-tygodniowego badania z udziałem dzieci w Południowej Afryce (BI 1100.1368) obejmującego 123 HIV-1 pozytywnych, nie leczonych wcześniej lekami przeciwtretowirusowymi pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat; i zbiorczej analizy z pięciu protokołów badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) obejmującego 495 pacjentów w wieku od 14 dni życia do 19 lat.

Farmakokinetyczne dane uzyskane z badań z udziałem 33 pacjentów (w wieku 0,77-13,7 lat) w grupie o zwiększonej częstotliwości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m<sup>2</sup> pc. BID (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m<sup>2</sup> pc. QD) powoduje średnie geometryczne lub średnie minimalne stężenia newirapiny pomiędzy 4-6 µg/ml (jak szacowane z danych dotyczących pacjentów dorosłych). Dodatkowo zaobserwowane minimalne stężenia newirapiny były porównywalne pomiędzy dwoma metodami.

Zbiorcza analiza protokołów 245,356,366,377 i 403 badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) pozwoliła na ocenę dzieci wieku poniżej 3 miesięcy (n=17) włączonych do badań PACTG. Zaobserwowane stężenie newirapiny w osoczu pozostawało w zakresie jaki występował u

dorośli i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami szczególnie w drugim miesiącu życia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, innego niż obserwowane w badaniach klinicznych.

W badaniach rakotwórczości newirapina indukowała powstawanie guzów wątroby u szczurów i myszy. Wspomniane wyniki związane są najprawdopodobniej z faktem, iż newirapina jest silnym induktorem enzymów wątrobowych, nie zaś z działaniem genotoksycznym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karbomer  
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)  
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)  
Sorbitol  
Sacharoza  
Polisorbat 80  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Produkt leczniczy powinien być używany przez okres 6 miesięcy od chwili otwarcia butelki.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z dwuczęściowym zamknięciem utrudniającym dostęp dla dzieci (zewnątrznie z polietylenu o wysokiej gęstości, wewnątrznie z polipropylenu), z wyściółką (wkładką) z pianki polietylenowej o niskiej gęstości (LDPE). Każda butelka zawiera 240 ml zawiesiny doustnej.

Strzykawka dozująca 5 ml z przezroczystego polipropylenu z silikonowym tłokiem.

Przezroczysty łącznik strzykawki z butelką wykonany z polietylenu o niskiej gęstości.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Instrukcje dotyczące podawania:

Odpowiednia dawka powinna być odmierzona przy użyciu dołączonej strzykawki dozującej i łącznika według instrukcji poniżej według punktów 1-5. Maksymalna objętość pobranej za pomocą strzykawki zawiesiny to 5 ml. Jeśli wymagana jest większa niż 5 ml dawka, należy powtórzyć czynności od 3 do 5 opisane poniżej.

1. Ostrożnie wstrząsnąć zawartość butelki.
2. Założyć łącznik (najpierw przycisnąć, a potem przekręcić) na szyjkę otwartej butelki.
3. Włożyć strzykawkę dozującą w łącznik.
4. Obrócić butelkę dnem do góry.
5. Nabrać odpowiednią ilość zawiesiny.

Butelka może być szczelnie zamknięta za pomocą wieczka łącznika. Produkt Viramune zawiesina doustna może być stosowany przez 6 miesięcy po pierwszym otwarciu opakowania.

Usuwanie:

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/055/002

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13/11/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

