

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg newirapiny (w postaci bezwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach około 9,3 x 19,1 mm, z wytłoczonym symbolem V04 po jednej stronie oraz logo firmy po drugiej stronie. Tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie należy dzielić.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Viramune jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u zakażonych wirusem HIV-1 młodzieży i dzieci w wieku trzech lat i starszych, będących w stanie połykać tabletki (patrz punkt 4.2).

Nie należy podawać tabletek o przedłużonym uwalnianiu podczas 14-dniowej fazy wstępnej u pacjentów rozpoczynających leczenie newirapiną. Należy podawać newirapinę w innych postaciach (np. w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu lub w zawieszynie doustnej) (patrz punkt 4.2).

W większości przypadków Viramune stosowano z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs). 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

Dorośli

Zalecaną dawką Viramune dla pacjentów rozpoczynających leczenie newirapiną jest podanie jednej tabletki 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez pierwsze 14 dni (należy zastosować fazę wstępną leczenia, ponieważ stwierdzono, że zmniejsza to częstość występowania wysypki), następnie należy podać jedną tabletkę 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, w skojarzeniu z przynajmniej dwoma lekami przeciwretrowirusowymi.

Pacjenci przyjmujący produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę: Pacjenci przyjmujący aktualnie produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi mogą zmienić leczenie na produkt Viramune

400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi bez fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Produkt Viramune należy podawać w skojarzeniu z co najmniej dwoma innymi lekami przeciwwirusowymi. W przypadku leków stosowanych w skojarzeniu należy przestrzegać zaleceń producentów odnośnie dawkowania.

Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież

Według zaleceń dotyczących dawkowania w populacji pediatrycznej, produkt Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być przyjmowany wg schematu dawkowania dla pacjentów dorosłych również przez dzieci:

- w wieku ≥ 8 lat i masie ciała $\geq 43,8$ kg, lub
- w wieku < 8 lat i masie ciała ≥ 25 kg, lub
- których powierzchnia ciała, obliczana według wzoru Mostellera, wynosi $\geq 1,17$ m².

Dla dzieci w wieku powyżej 3 lat i starszych, dostępne są tabletki o przedłużonym uwalnianiu 100 mg.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne.

Dla pacjentów w wieku poniżej 3 lat i dla wszystkich pozostałych grup wiekowych dostępny jest lek w postaci o natychmiastowym uwalnianiu tj. w postaci zawiesiny doustnej (patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego).

Uwagi dotyczące dawkowania

Całkowita dawka dobowa w dowolnym momencie leczenia u wszystkich pacjentów nie powinna być większa niż 400 mg. Należy pouczyć pacjentów o konieczności przyjmowania produktu Viramune codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza.

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej stwierdzono wysypkę, nie należy rozpoczynać leczenia produktem Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu do momentu ustąpienia wysypki. Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu w okresie wstępnym 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 produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Mogą wystąpić objawy toksyczności wymagające przerwania stosowania leku 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 dorosłych z zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy, zaleca się podawanie dodatkowej dawki 200 mg newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu po każdej dializie. Pacjenci z $Cl_{kr} \geq 20$ ml/min nie wymagają dostosowania dawki, patrz punkt 5.2.

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek poddawanych dializom zaleca się, aby po każdej dializie przyjmowali dodatkową dawkę produktu Viramune w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadającą 50% zalecanej dawki dobowej produktu Viramune w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, co umożliwi wyrównanie działania dializy na klirens newirapiny. Nie badano stosowania produktu Viramune w postaci tabletek o przedłużonym działaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy stosować produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Zaburzenia czynności wątroby

Newirapiny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha, patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano stosowania produktu Viramune w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i należy stosować produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Sposób podawania

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy popijać płynem; tabletek nie należy kruszyć ani przeżuwać. Viramune można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa 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 rozpoczęcie podawania produktu pacjentom, u których wartość AspAT lub AlAT podczas leczenia newirapiną przekraczała 5-krotnie górną granicę normy i u których wystąpił nawrót zaburzeń czynności wątroby po ponownym podaniu newirapiny (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 przeciwtretowirusowym prowadzi do powstawania oporności wirusa, produktu Viramune nie należy stosować jako jedyne leku przeciwtretowirusowego.

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 wystąpienia reakcji wątrobowych i skórnych występuje w czasie pierwszych 6 tygodniach 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/mm³ u dorosłych kobiet i >400/mm³ 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 ≥ 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/mm³ i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/mm³, 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 produktu wystąpiły ciężkie reakcje dotyczące wątroby, skóry lub reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Należy ściśle przestrzegać dawkowania, 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, głównie w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia. Należały do nich 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 pacjentów 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 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), 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 produktu Viramune 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 produktu Viramune reakcje skórne i (lub) reakcje dotyczące wątroby.

Równoczesne podawanie prednizonu (40 mg na dobę w czasie pierwszych 14 dni podawania produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu) 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 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 newirapiny pojawia się w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Z tego względu w tym okresie pacjenci muszą być uważnie monitorowani, czy nie występuje u nich wysypka.

Należy pouczyć pacjentów, aby nie rozpoczynali przyjmowania produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu do czasu ustąpienia wysypki, która wystąpiła podczas 14-dniowego okresu wstępnego leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu. Schematu dawkowania produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu 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.

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 wystąpi 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 prądkowanych 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 objawów niepożądanych ze strony wątroby.

Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną u pacjentów uprzednio nieleczonych wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby. Retrospektywna analiza połączonych wyników badań klinicznych produktu Viramune tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wykazała, że kobiety były narażone na trzykrotnie większe od mężczyzn 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 wyższą liczbą limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną byli narażeni na wyższe ryzyko objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeważającej mierze pacjenci z wirusią HIV-1 rzędu 50 kopii/ml i wyższą, kobiety z liczbą limfocytów CD4 przekraczającą 250 komórek/mm³ narażone były na 12-krotnie większe ryzyko wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4 poniżej 250 komórek/mm³ (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4 przekraczającą 400 komórek/mm³ (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 poniżej 400 komórek/mm³). Wspomnianego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4 nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wirusią (czyli z wirusią poniżej 50 kopii/ml).

Pacjentów należy poinformować, że reakcje ze strony wątroby są głównym objawem toksycznego działania newirapiny, wymagającym 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, w tym testy czynności wątroby, należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania newirapiny oraz w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia.

Nieprawidłowe wyniki testów czynności 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.

U pacjentów przyjmujących dotychczas produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę, u których zmieniono leczenie na produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nie ma konieczności zmiany schematu monitorowania.

Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia lub w trakcie leczenia 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, żółtaczka, bilirubinuria, jasne stolce, powiększenie lub tkliwość wątroby. Należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich 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 dawkowanie produktu Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni, a następnie Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. W takich przypadkach należy częściej kontrolować czynność wątroby. Jeżeli nieprawidłowości w czynności wątroby nawrócą, należy na stałe zrezygnować z podawania newirapiny.

W przypadku stwierdzanego klinicznie zapalenia wątroby charakteryzującego się objawami, takimi jak brak łaknienia, nudności, wymioty, żółtaczka wraz z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (jak umiarkowane lub znaczne odchylenia w wynikach badań czynności wątroby (z wyjątkiem GGTP)), należy na stałe odstawić newirapinę. Nie wolno ponawiać prób podawania produktu 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 (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha 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 skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej 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 zapoznać się również z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych produktów leczniczych.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w wywiadzie, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego 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 specjalnego badania dotyczącego stosowania produktu Viramune w profilaktyce po ekspozycji, w szczególności w aspekcie okresu trwania leczenia. 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 octan depomedroksyprogesteronu (DMPA) nie powinny być stosowane jako jedyna 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 do 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) może wystąpić 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.

Laktoza: Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają 400 mg laktozy w przeliczeniu na maksymalną zalecaną dawkę dobową.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Niektórzy pacjenci zgłaszali występowanie w kale pozostałości mogących przypominać nienaruszone tabletki. Na podstawie dotychczasowych danych nie wykazano wpływu takiego zdarzenia na odpowiedź terapeutyczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniższe dane otrzymano dla produktu Viramune tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, ale oczekuje się, że dotyczą one wszystkich postaci do podawania.

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

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWKAZAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI</i>		
Dydanozyna 100–150 mg dwa razy na dobę	AUC dydanozyny ↔ 1,08 (0,92–1,27) C _{min} dydanozyny NW C _{max} dydanozyny ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Dydanozynę i Viramune można stosować jednocześnie 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 jednocześnie bez korekty dawkowania.

Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89– 1,03) C _{min} stawudyny NW C _{max} stawudyny ↔ 0,94 (0,86–1,03) Newirapina: stężenia leku okazały się niezmiennione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Viramune można stosować jednocześnie 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 jednocześnie bez korekty dawkowania.
Zydowudyna 100–200 mg trzy razy na dobę	AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60– 0,96) C _{min} zydowudyny NW C _{max} zydowudyny ↓ 0,70 (0,49– 1,04) Newirapina: Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i Viramune można stosować jednocześnie 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.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg na dobę	AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66–0,86) C _{min} efawirenu ↓ 0,68 (0,65–0,81) C _{max} 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, Viramune o natychmiastowym uwalnianiu).
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).
PI		
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_{min} atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20–0,40) C_{max} 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_{min} atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27–0,60) C_{max} 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_{min} newirapiny ↑ 1,32 (1,22–1,43) C_{max} 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_{min} darunawiru ↔ 1,02 (0,79–1,32) C_{max} darunawiru ↑ 1,40 (1,14–1,73)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,27 (1,12–1,44) C_{min} newirapiny ↑ 1,47 (1,20–1,82) C_{max} newirapiny ↑ 1,18 (1,02–1,37)</p>	Darunawir i Viramune można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę	<p>AUC amprenawiru ↓ 0,67 (0,55–0,80) C_{min} amprenawiru ↓ 0,65 (0,49–0,85) C_{max} amprenawiru ↓ 0,75 (0,63–0,89)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,29 (1,19–1,40) C_{min} newirapiny ↑ 1,34 (1,21–1,49) C_{max} newirapiny ↑ 1,25 (1,14–1,37)</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Viramune, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie 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 _{min} amprenawiru ↓ 0,81 (0,69– 0,96) C _{max} amprenawiru ↔ 0,97 (0,85– 1,10) AUC newirapiny ↑ 1,14 (1,05–1,24) C _{min} newirapiny ↑ 1,22 (1,10–1,35) C _{max} newirapiny ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Fosamprenawir/rytonawir i Viramune można stosować jednocześnie 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 _{min} lopinawiru ↓ 0,54 (0,28–0,74) C _{max} 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 jeśli jest podawany równocześnie z lopinawirem.
Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m ² dwa razy na dobę	<u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,78 (0,56–1,09) C _{min} lopinawiru ↓ 0,45 (0,25–0,82) C _{max} lopinawiru ↓ 0,86 (0,64–1,16)	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 300/75 mg/m ² 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 _{min} rytonawiru ↔ 0,93 (0,76–1,14) C _{max} rytonawiru ↔ 0,93 (0,78–1,07) Newirapina: Jednoczesne podawanie rytonawiru prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i Viramune można stosować jednocześnie 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 między sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	Sakwinawir/rytonawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego interakcji leków.	Typranawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.

	Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C _{min} o 20%.	
INHIBITORY WEJŚCIA		
Enfuwiryd	Ze względu na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirydem a newirapiną.	Enfuwiryd i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku ↔ 1,01 (0,6–1,55) C _{min} marawiroku NW C _{max} 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 jednocześnie bez korekty dawkowania.
INGIBITORY INTEGRAZY		
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. Ze względu na szlak przemian metabolicznych raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	Raltegrawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62–0,76) C _{min} klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30–0,64) C _{max} klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69–0,86) AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16–1,73) C _{min} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68–1,49)	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

	<p>C_{\max} metabolitu 14-OH klarytromycyny \uparrow 1,47 (1,21–1,80)</p> <p>AUC newirapiny \uparrow 1,26</p> <p>C_{\min} newirapiny \uparrow 1,28</p> <p>C_{\max} newirapiny \uparrow 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych.</p>	klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu kontroli zaburzeń czynności wątroby.
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	<p>AUC ryfabutyny \uparrow 1,17 (0,98–1,40)</p> <p>C_{\min} ryfabutyny \leftrightarrow 1,07 (0,84–1,37)</p> <p>C_{\max} ryfabutyny \uparrow 1,28 (1,09–1,51)</p> <p>AUC metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny \uparrow 1,24 (0,84–1,84)</p> <p>C_{\min} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny \uparrow 1,22 (0,86–1,74)</p> <p>C_{\max} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny \uparrow 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 jednocześnie bez korekty dawkowania. Ze względu na znaczną zmienność międzyosobniczą, 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 \leftrightarrow 1,11 (0,96–1,28)</p> <p>C_{\min} ryfampicyny NW</p> <p>C_{\max} ryfampicyny \leftrightarrow 1,06 (0,91–1,22)</p> <p>AUC newirapiny \downarrow 0,42</p> <p>C_{\min} newirapiny \downarrow 0,32</p> <p>C_{\max} newirapiny \downarrow 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 z łwystępującym jednocześnie zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu Viramune, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfampicyny.

LEKI PRZECIWRZYBICZE		
Flukonazol 200 mg na dobę	AUC flukonazolu ↔ 0,94 (0,88–1,01) C _{min} flukonazolu ↔ 0,93 (0,86–1,01) C _{max} flukonazolu ↔ 0,92 (0,85–0,99) Newirapina: ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.	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	AUC itrakonazolu ↓ 0,39 C _{min} itrakonazolu ↓ 0,13 C _{max} itrakonazolu ↓ 0,62 Newirapina: Nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.	Należy rozważyć zwiększenie dawki itrakonazolu w przypadku równoczesnego podawania tych dwóch leków.
Ketokonazol 400 mg na dobę	AUC ketokonazolu ↓ 0,28 (0,20–0,40) C _{min} ketokonazolu NW C _{max} 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).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C		
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	Nie zaleca się jednoczesnego podawania boceprewiru i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).

	<p>metabolicznym, jak newirapina. Kliniczne skutki tego zaobserwowanego zmniejszenia minimalnych stężeń boceprewiru w osoczu nie zostały bezpośrednio ocenione.</p>	
Entekawir	<p>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</p>	<p>Entekawir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.</p>
Interferony (pegylowany interferon alfa 2a i alfa 2b)	<p>Interferony nie wykazują znanego wpływu na CYP 3A4 lub 2B6. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.</p>	<p>Interferony i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.</p>
Rybawiryna	<p>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.</p>	<p>Rybawiryne i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.</p>
Telaprewir	<p>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 dotyczącego 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</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania telaprewiru i newirapiny. Jeśli telaprewir jest podawany jednocześnie z lekiem Viramune, należy rozważyć dostosowanie dawki telaprewiru.</p>

	podawania telaprewiru i induktorów P450.	
Telbivudyna	Telbivudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbivudyny	Telbivudynę i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY		
Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. C_{\min} newirapiny \uparrow 1,07	Cymetydynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE		
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.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depo (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	AUC DMPA \leftrightarrow C_{\min} DMPA \leftrightarrow C_{\max} DMPA \leftrightarrow AUC newirapiny \uparrow 1,20 C_{\max} newirapiny \uparrow 1,20	Równoczesne stosowanie produktu Viramune nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Etynyloestradiol (EE) 0,035 mg	AUC EE \downarrow 0,80 (0,67–0,97) C_{\min} EE NW C_{\max} EE \leftrightarrow 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 postaciach dawkowania) innych niż DMPA w skojarzeniu z produktem Viramune.
Noretynndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET \downarrow 0,81 (0,70–0,93) C_{\min} NET NW C_{\max} NET \downarrow 0,84 (0,73–0,97)	
LEKI PRZECIWBÓLOWE, OPIOIDY		
Metadon, dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu \downarrow 0,40 (0,31–0,51) C_{\min} metadonu NW C_{\max} metadonu \downarrow 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.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
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 lek i (lub) białek transportowych przez dziurawiec.	Nie wolno jednocześnie stosować ziołowych preparatów zawierających dziurawiec i produktu 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 preparat dziurawca. Po odstawieniu preparatu dziurawca może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu Viramune. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie od zakończenia leczenia preparatami dziurawca.

Inne informacje:

Metabolity newirapiny: Badania z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że obecność dapsonu, ryfabutyliny, 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 produktów leczniczych w osoczu (patrz punkty 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/mm³ z wykrywalnym 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 poziomem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4 powyżej 250 komórek/mm³ dotyczy również ciężarnych kobiet. We wszystkich randomizowanych badaniach badających tę kwestię wykluczano kobiety w ciąży, a grupa kobiet ciężarnych była niereprezentatywna zarówno w badaniach kohortowych 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 przyjmują newirapinę.

Płodność

W badaniach toksykologii reprodukcyjnej obserwowano dowody na osłabienie płodności u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy pouczyć pacjentów, że podczas leczenia newirapiną mogą występować działania niepożądane, takie jak zmęczenie. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia zmęczenia pacjenci powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu u wcześniej nieleczonych pacjentów (w tym u pacjentów z fazą wstępną leczenia produktem o natychmiastowym uwalnianiu) w badaniu klinicznym 1100.1486 (VERxVE) należały: wysypka, nudności, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, ból głowy, zmęczenie, zapalenie wątroby, ból brzucha, biegunka oraz gorączka. Nie występowały żadne nowe działania niepożądane produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu, których nie obserwowano wcześniej w przypadku produktu Viramune w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz zawiesiny doustnej.

Doświadczenia w stosowaniu newirapiny po jej 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).

Tabularyczne podsumowanie działań niepożądanych

Zanotowano następujące działania niepożądane, które mogą być związane ze stosowaniem produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Częstości podane poniżej opierają się na surowych współczynnikach występowania działań niepożądanych obserwowanych w grupach pacjentów przyjmujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu (okres wstępny, Tabela 1) oraz produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu (faza randomizacji/ faza leczenia podtrzymującego, Tabela 2) w badaniu klinicznym 1100.1486 z udziałem 1068 pacjentów otrzymujących produkt Viramune oprócz leczenia podstawowego tenofowirem z emtrycytabiną.

Częstość występowania określa się za pomocą następującej skali: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Faza wstępna leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często	granulocytopenia
Rzadko	niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ból brzucha, nudności, biegunka

Niezbyt często wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często żółtaczka, piorunujące zapalenie wątroby (które może zakończyć się zgonem)

Rzadko zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność)(0,09%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka (6,7%)

Niezbyt często zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (również ze skutkiem śmiertelnym) (0,2%), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często ból stawów, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, gorączka

Badania diagnostyczne

Niezbyt często nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej; zwiększona aktywność aminotransferaz; zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej; zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia), zmniejszone stężenie fosforu we krwi, podwyższone ciśnienie krwi

Tabela 2: Faza leczenia podtrzymującego produktem Viramune o przedłużonym uwalnianiu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często niedokrwistość, granulocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność) (1,6%)

Niezbyt często żółtaczka, piorunujące zapalenie wątroby (również ze skutkiem śmiertelnym)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często	wysypka (5,7%)
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (również ze skutkiem śmiertelnym) (0,6%), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	ból stawów, ból mięśni
----------------	------------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	zmęczenie
Niezbyt często	gorączka

Badania diagnostyczne

Często	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej; zwiększona aktywność aminotransferaz; zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej; zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia), zmniejszone stężenie fosforu we krwi, podwyższone ciśnienie krwi
--------	--

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zidentyfikowano w innych badaniach newirapiny lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, lecz nie były one obserwowane w randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym 1100.1486.

W badaniu klinicznym 1100.1486 nie zaobserwowano przypadków granulocytopenii, reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, reakcji anafilaktycznej, żółtaczką, piorunującego zapalenia wątroby (które może prowadzić do zgonu), pokrzywki, zmniejszenia stężenia fosforu we krwi i podwyższonego ciśnienia krwi podczas fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, dlatego kategorię częstości występowania tych działań oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu podczas fazy wstępnej randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego 1100.1486 (n= 1068).

Analogicznie, w badaniu klinicznym 1100.1486 nie zaobserwowano przypadków niedokrwistości, granulocytopenii, reakcji anafilaktycznej, żółtaczką, zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (które mogą prowadzić do zgonu) czasem powodującej zgon), obrzęku naczynioruchowego, zmniejszonego stężenia fosforu we krwi i podwyższonego ciśnienia krwi podczas fazy leczenia podtrzymującego z zastosowaniem produktu Viramune w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dlatego kategorię częstości występowania tych działań oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy leczenia podtrzymującego, w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym 1100.1486 (n= 505).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego 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 przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące działania niepożądane zapalenie trzustki, neuropatię obwodową, małopłytkowość. Te działania niepożądane są najczęściej związane z zastosowaniem innych produktów przeciwretrowirusowych i mogą występować, gdy newirapina jest stosowana razem z innymi lekami; jest jednak mało prawdopodobne, aby działania niepożądane 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 przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takiej 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 przeciwretrowirusowemu (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. Wysypki są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, z plamkowo-grudkowymi rumieniowymi wykwitami, ze świądem lub bez świądu, zlokalizowane na tułowiu, twarzy lub kończynach. Zanotowano przypadki reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka). Wysypki występują jako pojedynczy objaw lub jako reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi charakteryzującymi się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, 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 i 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 pojawiło się w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia i kilku pacjentów wymagało hospitalizacji, a jeden interwencji chirurgicznej (patrz punkt 4.4).

W badaniu 1100.1486 (VERxVE) pacjenci nieleczeni wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi otrzymywali dawkę produktu Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni fazy wstępnej (n=1068), a następnie byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycytabinę jako leczenie podstawowe. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania obejmują wszystkich pacjentów obserwowanych aż do ukończenia przez ostatniego pacjenta 144-tygodniowego okresu badania. Obejmują one także pacjentów obserwowanych po 144. tygodniu w otwartej fazie będącej przedłużeniem badania (do której przystąpić mogli pacjenci z obu grup leczenia, którzy ukończyli 144-tygodniową zaślepioną fazę badania). Ciężka lub zagrażająca życiu wysypka, uznana za związaną z leczeniem newirapiną występowała u 1,1% pacjentów podczas fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz u odpowiednio 1,4% i 0,2% pacjentów otrzymujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz Viramune o przedłużonym uwalnianiu w randomizowanej fazie badania. Podczas randomizowanej fazy tego badania nie zgłoszono żadnych zagrażających życiu (4. stopnia) przypadków wysypki uznanych za związane z produktem Viramune. W badaniu zgłoszono sześć przypadków zespołu Stevensa-Johnsona: wszystkie (z wyjątkiem jednego) wystąpiły w ciągu pierwszych 30 dni leczenia newirapiną.

W badaniu 1100.1526 (TRANxITION) pacjenci otrzymujący produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę przez co najmniej 18 tygodni byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę (n=295) lub kontynuowali leczenie produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu (n=148). W tym badaniu nie obserwowano wysypki 3. lub 4. stopnia w żadnej z leczonych grup.

Wątroba i drogi żółciowe

Najczęściej obserwowane nieprawidłowości w wynikach 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 żółtaczk. Wśród pacjentów leczonych newirapiną wystąpiły przypadki zapalenia wątroby (ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność, w tym zgon w przebiegu

porunującego 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).

W badaniu 1100.1486 (VERxVE) pacjenci wcześniej nieleczeni otrzymywali dawkę produktu Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni fazy wstępnej, a następnie byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycyabinę jako leczenie podstawowe. Do badania włączano pacjentów z liczbą CD4 < 250 komórek/mm³ u kobiet oraz < 400 komórek/mm³ u mężczyzn. Dane o potencjalnych objawach dotyczących wątroby w tym badaniu zbierano prospektywnie. Dane o bezpieczeństwie stosowania obejmują wszystkie wizyty pacjentów aż do ukończenia przez ostatniego pacjenta 144 tygodnia badania. Częstość występowania objawowych epizodów dotyczących wątroby podczas fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu wyniosła 0,5%. Po fazie wstępnej, częstość objawowych epizodów dotyczących wątroby wynosiła 2,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz 1,6% w grupie pacjentów otrzymujących produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu. Ogółem częstość występowania objawowych epizodów dotyczących wątroby u mężczyzn i kobiet włączonych do badania VERxVE była porównywalna.

W badaniu 1100.1526 (TRANxITION) nie obserwowano wysypki 3. lub 4. stopnia w żadnej z leczonych grup.

Dzieci i młodzież

Na podstawie badania klinicznego z produktem Viramune w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i zawiesiny doustnej, obejmujących 361 dzieci, z których większość otrzymywała leczenie skojarzone z ZDV i (lub) ddI, stwierdzono, że najczęściej występujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem newirapiny są podobne do występujących u pacjentów dorosłych. Granulocytopenia, występuje częściej u dzieci. W otwartym badaniu klinicznym (ACTG 180) granulocytopenia, oceniona jako związana z produktem leczniczym, występowała u 5/37 (13,5%) pacjentów. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (ACTG 245) częstość występowania ciężkiej granulocytopenii związanej z produktem leczniczym 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, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania newirapiny. Zanotowano przypadki przedawkowania produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu 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 stosownia 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 α , β , γ i δ .

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

Oporność

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.

Przeprowadzono analizę genotypową wyizolowanych wirusów uzyskanych z materiałów pobranych od 86 pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, którzy przegrali udział w badaniu VERxVE (1100.1486) po niepowodzeniu wirusologicznym (nawrót, odpowiedź częściowa) lub z powodu zdarzenia niepożądanego lub u których wystąpiło przemijające zwiększenie wirēmii podczas badania. Analiza tych próbek pobranych od pacjentów otrzymujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub Viramune o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem i emtrycytabiną wykazała, że wyizolowane wirusy uzyskane z materiału pobranego od 50 pacjentów zawierały odporne mutacje występujące w przypadku schematów leczenia zawierających newirapinę. Spośród tych 50 pacjentów, u 28 rozwinęła się oporność na efawirenz, a u 39 oporność na etrawirynę (najczęściej występująca mutacja oporności to Y181C). Nie występowały różnice w zależności od przyjmowanej postaci leku (postać o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub postać o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę).

Mutacje obserwowane w przypadku niepowodzenia leczenia, były mutacjami spodziewanymi dla schematu leczenia zawierającego newirapinę. Obserwowano dwa nowe podstawienia w kodonach związanych wcześniej z opornością na newirapinę: jeden pacjent z Y181I w grupie otrzymującej Viramune o przedłużonym uwalnianiu oraz jeden pacjent z Y188N w grupie otrzymującej Viramune o natychmiastowym uwalnianiu; oporność na newirapinę potwierdzono analizą fenotypową.

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.

Badania kliniczne tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Skuteczność kliniczna produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu opiera się na danych z okresu 48 tygodni, z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, podwójnie maskowanego badania klinicznego III fazy (VERxVE – badanie 1100.1486) u wcześniej nieleczonych pacjentów oraz danych z okresu 24 tygodni z randomizowanego badania klinicznego metodą otwartej próby u pacjentów, u których leczenie zmieniono z produktu Viramune tabletki o natychmiastowym uwalnianiu podawanego dwa razy na dobę na produkt Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawany raz na dobę (TRANxITION – badanie 1100.1526).

Pacjenci nieleczeni

VERxVE (badanie 1100.1486) to badanie kliniczne III fazy, w którym pacjenci wcześniej nieleczeni otrzymywali preparat Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni, a następnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej Viramune 200 o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub produkt Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycytabinę jako leczenie podstawowe. Randomizację stratyfikowano według skринingu poziomu RNA HIV-1 ($\leq 100\ 000$ kopii/ml oraz $> 100\ 000$ kopii/ml). Wybrane charakterystyki demograficzne oraz wyjściowej choroby przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowa choroby w badaniu 1100.1486

	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu n=508*	Viramune o przedłużonym uwalnianiu n=505
Płeć		
- Mężczyzna	85%	85%
- Kobieta	15%	15%
Rasa		
- Biała	74%	77%
- Czarna	22%	19%
- Azjatycka	3%	3%
- Inna**	1%	2%
Region		
- Ameryka Północna	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Ameryka Łacińska	10%	12%
- Afryka	11%	10%
Początkowe stężenie HIV-1 RNA (log₁₀ kopii/ml)		
- Średnia (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100000	66%	67%
- >100000	34%	33%
Początkowa liczba CD4 (komórki/mm³)		
- Średnia (SD)	228 (86)	230 (81)
Podtyp HIV-1		
- B	71%	75%
- nie-B	29%	24%

* W tym 2 pacjentów, których randomizowano, ale którzy nigdy nie otrzymali produktów leczniczych metodą ślepej próby.

** W tym Indianie Amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski oraz rdzenni mieszkańcy Hawajów/wysp Pacyfiku.

Tabela 2 opisuje wyniki badania VERxVE po 48 tygodniach (1100.1486). Wyniki obejmują wszystkich pacjentów, których randomizowano po 14 dniach fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego metodą ślepej próby.

Tabela 2: Wyniki badania 1100.1486* po 48 tygodniach

	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu n=506	Viramune o przedłużonym uwalnianiu n=505
Pacjenci z odpowiedzią wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	75,9%	81,0%
Niepowodzenie wirusologiczne	5,9%	3,2%
- Brak supresji do 48. Tygodnia	2,6%	1,0%
- Nawrót	3,4%	2,2%
Przerwanie przyjmowania produktu leczniczego przed 48. tygodniem	18,2%	15,8%
- Zgon	0,6%	0,2%
- Działanie niepożądane	8,3%	6,3%
- Inne**	9,3%	9,4%

* Obejmuje pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego metodą ślepej próby po randomizacji. Wyłączono pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas fazy wstępnej.

** Obejmuje pacjentów utraconych podczas obserwacji, wycofujących zgodę na udział w badaniu, nieprzestrzegających zaleceń, u których brak skuteczności, pacjentki ciężarne oraz pozostałych.

Po 48 tygodniach średnia zmiana pod względem liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych wynosiła odpowiednio 184 komórki/mm³ oraz 197 komórek/mm³ w przypadku grupy otrzymującej produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu.

Tabela 3 przedstawia wyniki badania 1100.1486 (po randomizacji) po 48 tygodniach w zależności od wirerii początkowej.

Tabela 3: Wyniki badania 1100.1486 po 48 tygodniach w zależności od wirerii początkowej *

	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie /liczba ogółem (%)		Różnica w % (95% CI)
	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu	Viramune o przedłużonym uwalnianiu	
Wartości początkowej wirerii HIV-1 (kopii/ml)			
- ≤ 100000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
Razem	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* W tym pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego metodą ślepej próby po randomizacji. Wykluczono pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas okresu wstępnego.

** Na podstawie testu Cochrańa z korekcją na ciągłość dla obliczania wariancji

Całkowity odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie obserwowany w badaniu 1100.1486 (w tym w fazie wstępnej), bez względu na postać farmaceutyczną wynosi 793/1 068 = 74,3%. Denominator 1068 obejmuje 55 pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas fazy wstępnej leczenia, oraz dwóch pacjentów, których randomizowano, ale nigdy nie leczono przydzieloną losowo dawką. Numerator 793 to liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 48 tygodniach (384 z grupy otrzymującej postać o natychmiastowym uwalnianiu oraz 409 z grupy otrzymującej postać o przedłużonym uwalnianiu).

Lipidy, zmiany w stosunku do wartości początkowych

Zmiany pod względem stężenia lipidów na czczo w stosunku do wartości początkowych przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie laboratoryjnych wartości początkowych stężenia lipidów (skrining) oraz po 48 tygodniu – badanie 1100.1486

	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu			Viramune o przedłużonym uwalnianiu		
	Wartość początkowa (średnia) n=503	48. tydzień (średnia) n=407	Zmiana procentowa * n=406	Wartość początkowa (średnia) n=505	48. tydzień (średnia) n=419	Zmiana procentowa * n=419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Całkowity cholesterol. (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Całkowity cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trójglicerydy (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Zmiana procentowa to mediana zmian u tego samego pacjenta w porównaniu do wartości początkowej, u pacjentów z dostępnymi wartościami początkowymi oraz po 48 tygodniach i nie jest prostą różnicą pomiędzy odpowiednio wartościami początkowymi a wartościami po 48 tygodniu

Pacjenci zmieniający leczenie z produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu

TRANxITION (badanie 1100.1526) to badanie III fazy oceniające bezpieczeństwo stosowania oraz aktywność przeciwwirusową u pacjentów zmieniających leczenie z produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu. W tym badaniu, prowadzonym metodą otwartej próby, 443 pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe, w tym produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę z HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę. Blisko połowa pacjentów przyjmowała tenofowir + emtrycyabinę jako leczenie podstawowe, a pozostali pacjenci przyjmowali siarczan abakawiru + lamiwudynę lub zydowudynę + lamiwudynę. Blisko połowa pacjentów przyjmowała produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu przez co najmniej 3 lata przed włączeniem do badania 1100.1526.

Po 24 tygodniach po randomizacji w badaniu TRANxITION, u odpowiednio 92,6% oraz 93,6% pacjentów przyjmujących produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub produkt Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę miano HIV-1 RNA wynosiło nadal < 50 kopii/ml.

Dzieci młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w RPA potwierdziły, że newirapina w dawce 4/7 mg/kg oraz 150 mg/m² były dobrze tolerowane i skuteczne w leczeniu przeciwtretowirusowym u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych. Po 48 tygodniu obserwowano znaczącą poprawę pod względem odsetka komórek CD4+ w obu leczonych grupach. Ponadto oba schematy dawkowania były skuteczne w zmniejszaniu poziomu wirusa. W tym 48-tygodniowym badaniu nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania w żadnej z leczonych grup.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane dotyczące zamiany postaci 400 mg tabletki o przedłużonym działaniu oraz 100 mg tabletki o przedłużonym działaniu nie są dostępne.

Wchłanianie:

Właściwości farmakokinetyczne newirapiny zostały zbadane po podaniu dawki pojedynczej (badanie 1100.1485) produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu u 17 zdrowych ochotników. Biodostępność względna newirapiny po podaniu w postaci jednej tabletki Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do dwóch tabletek Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu, wynosiła około 75%. Średnie maksymalne stężenie newirapiny w osoczu wynosiło 2060 ng/ml mierzone po średnim czasie 24,5 godziny po podaniu produktu Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Właściwości farmakokinetyczne produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu zostały zbadane również w badaniu właściwości farmakokinetycznych po podaniu wielokrotnym (badanie 1100.1489) u 24 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, u których leczenie zmieniono z przewlekłego podawania produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu. $AUC_{0-24,ss}$ oraz $C_{min,ss}$ newirapiny mierzone po 19 dniach podawania na czczo produktu Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wynosiły odpowiednio około 80% i 90% $AUC_{0-24,ss}$ oraz $C_{min,ss}$ mierzonych po podawaniu pacjentom produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę. Średnia geometryczna $C_{min,ss}$ newirapiny wynosiła 2770 ng/ml.

Po podaniu produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu z posiłkiem wysokotłuszczowym, $AUC_{0-24,ss}$ oraz $C_{min,ss}$ newirapiny wynosiły odpowiednio około 94% i 98% wartości $AUC_{0-24,ss}$ oraz $C_{min,ss}$ mierzonych po podaniu pacjentom produktu Viramune tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Różnica pod względem właściwości farmakokinetycznych newirapiny w przypadku podawania produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo lub z posiłkiem nie jest uznawana za klinicznie istotną. Produkt Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z posiłkiem lub na czczo.

Niektórzy pacjenci zgłaszali występowanie w kale pozostałości mogących przypominać nienaruszone tabletki. Na podstawie dotychczasowych danych nie wykazano wpływu takiego zdarzenia na odpowiedź terapeutyczną.

Dystrybucja: Newirapina ma charakter lipofilowy i jest w zasadzie niezjonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji (V_{dss}) 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 drugorzędną 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 stwierdzanej 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 o natychmiastowym uwalnianiu 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 sugerują, że u dorosłych pacjentów dializowanych, którzy są leczeni newirapiną, dodatkowe podawanie 200 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu po każdej dializie pomaga zrównoważyć efekt dializy w odniesieniu do wartości klirensu newirapiny. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest ≥ 20 ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki newirapiny. U dzieci i młodzieży z zaburzoną czynnością nerek poddawanych dializie, zaleca się po każdej dializie podanie dodatkowej dawki produktu Viramune zawiesina doustna lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadającej 50% zalecanej dawki dobowej produktu Viramune zawiesina doustna lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, która zrównoważy wpływ dializy na klirens newirapiny. Produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, należy stosować produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Zaburzenia czynności wątroby: Przeprowadzono badanie w stanie stacjonarnym 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 Childa-Pugha A u 8 pacjentów, 1 pacjenta nie dotyczyła klasyfikacja Childa-Pugha)
zwłóknieniem wątroby jako miarą niewydolności tego narządu.

Pacjenci objęci badaniem otrzymywali leczenie przeciwtretowirusowe obejmujące podawanie produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu 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 w celu wykrycia objawów toksyczności wywoływanych przez produkt leczniczy.

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym podawanie produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu w pojedynczej dawce u pacjentów niezakażonych wirusem HIV z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha: n=6; grupa B wg klasyfikacji Childa-Pugha: n=4) zaobserwowano istotne zwiększenie AUC newirapiny u jednego z pacjentów z niewydolnością wątroby grupy B wg klasyfikacji Childa-Pugha, 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). Nie badano produktu Viramune w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy stosować produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Płeć

W ramach międzynarodowego badania 2NN z zastosowaniem produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1077 pacjentów, w tym 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.

Wpływ płci na właściwości farmakokinetyczne produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu badano w badaniu 1100.1486. U kobiet obserwuje się tendencję do większych (o około 20-30%) stężeń minimalnych zarówno w grupie otrzymującej produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu, jak i Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Właściwości farmakokinetyczne newirapiny u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 nie wydają się zmieniać z wiekiem (w zakresie 18-68 lat). Nie prowadzono oddzielnych badań newirapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

W badaniu 1100.1486, u pacjentów rasy czarnej (n=80/grupa) obserwowano około 30% większe stężenia minimalne w porównaniu do pacjentów rasy białej (250-325 pacjentów/grupę) zarówno w grupie otrzymującej produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, jak i produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 48 tygodni leczenia dawką 400 mg/dobę.

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 przeciwretrowirusowymi 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/m² pc. dwa razy na dobę (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m² pc. raz na dobę) 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 dorosłych i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami szczególnie w drugim miesiącu życia.

Właściwości farmakokinetyczne produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu oceniano w badaniu 1100.1518. 85 pacjentów (w wieku 3 do < 18 lat) przyjmowało dawki produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, dostosowane w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała przez co najmniej 18 tygodni, a następnie leczenie zmieniano na produkt Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu (2 x 100 mg, 3 x 100 mg lub 1 x 400 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 10 dni. Obserwowane średnie geometryczne stosunków produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu do Viramune o natychmiastowym uwalnianiu wynosiły ~90% dla C_{min,ss} oraz AUC_{ss} przy 90% przedziale ufności wynoszącym 80%-125%; stosunek w przypadku C_{max,ss} był niższy i zgodny z postacią dawkowania o przedłużonym uwalnianiu raz na

dobę. Średnie geometryczne minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu wynosiły 3880 ng/ml, 3310 ng/ml oraz 5350 ng/ml odpowiednio w grupach wiekowych 3 do < 6 lat, 6 do <12 lat oraz 12 do <18 lat. Ogółem ekspozycja u dzieci była podobna do obserwowanej u dorosłych otrzymujących produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu w badaniu 1100.1486.

W badaniach biodostępności w grupach równoległych po podaniu dawki pojedynczej (badania 1100.1517 oraz 1100.1531), produkt Viramune 50 mg i 100 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu wykazywał właściwości przedłużonego uwalniania w postaci wydłużonego wchłaniania oraz mniejszych stężeń maksymalnych, podobnie do wniosków po porównaniu tabletki 400 mg o przedłużonym uwalnianiu do produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Dzielenie dawki całkowitej wynoszącej 200 mg na cztery dawki po 50 mg, zamiast na dwie dawki po 100 mg powodowało zwiększenie wchłaniania o 7-11%, przy porównywalnej szybkości uwalniania produktu leczniczego. Obserwowane różnice pod względem właściwości farmakokinetycznych pomiędzy produktem Viramune 50 mg i 100 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie są klinicznie znaczące, a tabletki 50 mg o przedłużonym uwalnianiu może być stosowana jako alternatywa dla nieco większej tabletki 100 mg.

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

Laktoza (w postaci jednowodnej)
Hypromeloza
Żelaza tlenek żółty
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy użyć w ciągu 2 miesięcy po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie do terapii podtrzymującej:

Blistry z folii polichlorek winylu (PVC)/Aluminium.

Opakowania zawierające 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

lub

Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z plastikową zakrętką oraz zabezpieczona folią zgrzewaną indukcyjnie.

Butelki zawierają 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/007 (30 tabletek, butelka)

EU/1/97/055/008 (30 tabletek, blister)

EU/1/97/055/009 (90 tabletek, blister)

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

08.07.2021