

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nevirapine Mylan, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 200 mg newirapiny (w postaci bezwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 200 mg tabletką zawiera 464 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 19 mm.

Z jednej strony tabletki wytłoczone są symbole „NE” i „200” przedzielone linią podziału, z drugiej symbol „M”.

Linia podziału tylko ułatwia przełamanie tabletki w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nevirapine Mylan jest wskazany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowym w leczeniu zakażonych wirusem HIV-1 dorosłych, młodzieży i dzieci bez względu na wiek (patrz punkt 4.2).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nevirapine Mylan powinien być stosowany przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Dawkowanie

Pacjenci w wieku 16 lat i starsi

Zaleca się podawanie jednej tabletki (200 mg) Nevirapine Mylan raz na dobę przez pierwsze 14 dni (należy zastosować fazę wstępną leczenia, ponieważ stwierdzono, że zmniejsza to częstość występowania wysypki), następnie należy podawać jedną tabletkę (200 mg) dwa razy na dobę, w skojarzeniu z przynajmniej dwoma lekami przeciwretrowirusowymi.

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

Uwagi dotyczące dawkowania

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej leczenia dawką 200 mg/dobę stwierdzono wysypkę, nie należy zwiększać dawki newirapiny do momentu ustąpienia wysypki. Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy, zaleca się podawanie dodatkowej dawki 200 mg newirapiny po każdej dializie. Pacjenci z $Cl_{kr} \geq 20$ ml/min. nie wymagają dostosowania dawki, patrz punkt 5.2.

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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Tabletki Nevirapine Mylan 200 mg, stosowane zgodnie z opisanym powyżej schematem dawkowania, są odpowiednie do stosowania u starszych dzieci, szczególnie młodzieży w wieku poniżej 16 lat, o masie ciała powyżej 50 kg lub powierzchni ciała powyżej 1,25 m², wyliczonej według wzoru Mostellera.

Dla dzieci z tej grupy wiekowej o masie ciała poniżej 50 kg lub powierzchni ciała poniżej 1,25 m² dostępna jest zawiesina doustna, którą można stosować w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego newirapiny w postaci zawiesiny doustnej).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy popijać płynem; tabletek nie należy kruszyć ani żuć. Ten lek może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dla pacjentów mających problemy z połykaniem tabletek, dostępny jest lek w postaci zawiesiny doustnej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego newirapiny w postaci zawiesiny doustnej).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

Nie wolno ponownie podawać produktu newirapiny pacjentom, u których wartość AspAT lub AlAT podczas poprzedniego leczenia newirapiną przekraczała 5-krotnie GGN i u których wystąpił nawrót zaburzeń czynności wątroby po ponownym podaniu leku (patrz punkt 4.4).

Nie wolno stosować produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) podczas leczenia produktem Nevirapine Mylan, ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia newirapiny w osoczu i zmniejszenie jej działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ponieważ wykazano, że monoterapia lekiem przeciwretrowirusowym prowadzi do powstawania oporności wirusa, newirapiny nie należy stosować, jako jedyne leku przeciwretrowirusowego.

Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby. Największe ryzyko wystąpienia reakcji dotyczących wątroby i reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. Jednakże ryzyko jakichkolwiek zdarzeń ze strony wątroby utrzymuje się również po tym okresie i należy utrzymać kontrolę w regularnych odstępach. Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4 ($\geq 250/\text{mm}^3$ u dorosłych kobiet i $\geq 400/\text{mm}^3$ u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących wątroby, jeśli na początku leczenia newirapiną u pacjenta stwierdza się w osoczu RNA wirusa HIV-1 w stężeniu ≥ 50 kopii/ml. Ponieważ w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach zaobserwowano występowanie ciężkiej 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/ mm^3 i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/ mm^3 , u których w osoczu stwierdza się RNA wirusa HIV-1, chyba że korzyści przeważają nad zagrożeniami. W niektórych przypadkach, uszkodzenie wątroby postępuje mimo przerwania leczenia. Pacjenci, u których rozwijają się objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby, ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości, muszą przerwać leczenie newirapiną i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. Newirapiny nie wolno ponownie stosować po

wystąpieniu ciężkich reakcji dotyczących wątroby, skóry lub reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

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

Reakcje skórne

Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, występowały u pacjentów leczonych newirapiną głównie w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia. Należały do nich przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome* – SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN) 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 pojawi się ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne (takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów lub ogólne złe samopoczucie), w tym SJS lub TEN. 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.

Najlepsze wyniki w postępowaniu w przypadkach SJS oraz TEN mają miejsce w przypadku wczesnego wykrycia oraz natychmiastowego przerwania stosowania podejrzanego leku. Wczesne odstawienie leku jest związane z lepszym rokowaniem.

Jeżeli w przebiegu stosowania newirapiny u pacjenta wystąpił SJS lub TEN, należy zaprzestać całkowicie leczenia newirapiną i nigdy nie wznawiać leczenia tym lekiem.

Podawanie newirapiny w dawkach większych niż zalecane może zwiększać częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych, takich jak SJS i TEN.

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

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

Niektóre czynniki ryzyka sprzyjające występowaniu ciężkich reakcji skórnych zostały zidentyfikowane, są to m.in.: nieprzestrzeganie początkowego dawkowania 200 mg na dobę w fazie wstępnej oraz długi okres pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów i zgłoszeniem się do 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 informowali o tym lekarza prowadzącego. Większość zmian skórnych związanych z podawaniem newirapiny pojawia się w pierwszych 6 tygodniach leczenia. Z tego względu w tym okresie pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie występuje u nich wysypka. Należy poinstruować pacjentów, by do momentu ustąpienia zmian skórnych nie zwiększali dawki, jeżeli w pierwszych dwóch tygodniach fazy wstępnej pojawiła się wysypka. Schematu dawkowania newirapiny w dawce 200 mg raz na dobę

nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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 wznawiać leczenia newirapiną.

U pacjentów, u których pojawi się wysypka związana ze stosowaniem newirapiny, należy wykonać badania czynności wątroby. U pacjentów, u których parametry czynności wątroby są umiarkowanie lub znacznie zwiększone (AspAT lub AlAT przekracza więcej niż 5-krotnie GGN), 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 wznawiać 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 objawów ze strony wątroby jest największe w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Ryzyko występuje również po okresie krytycznym, dlatego pacjenta należy poddawać okresowej kontroli w czasie całego okresu leczenia.

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

Zwiększone wartości AspAT lub AlAT ponad 2,5-krotnie w stosunku do GGN 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.

U pacjentów płci żeńskiej i u pacjentów, u których występuje większa liczba limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną, uprzednio nieleczonych, występuje większe ryzyko działań niepożądanych dotyczących wątroby. Kobiety narażone są na trzykrotnie większe niż mężczyźni ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i większą liczbą limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną narażeni są na większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeglądach retrospektywnych obejmujących głównie pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej, kobiety z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 komórek/mm³ narażone były na 12-krotnie większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 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 większą niż 400 komórek/mm³ (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 400 komórek/mm³). Tego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4 nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wiremią (tj. mniej niż 50 kopii/ml).

Pacjentów należy poinformować, że reakcje ze strony wątroby stanowią główny objaw toksycznego działania newirapiny, wymagający ścisłej kontroli lekarskiej w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia. Należy ich także poinformować, że w przypadku wystąpienia objawów mogących wskazywać na zapalenie wątroby, powinni przerwać przyjmowanie newirapiny i bezzwłocznie poddać się ocenie lekarskiej, w tym wykonać badania 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 badań czynności wątroby opisywano w przypadku leczenia newirapiną niekiedy 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 potem w regularnych odstępach czasu. Należy przeprowadzać kontrolne badania czynności wątroby, gdy u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na zapalenie wątroby i (lub) reakcje nadwrażliwości.

Jeżeli aktywność AspAT lub AlAT $\geq 2,5$ GGN, należy częściej przeprowadzać badania kontrolne podczas regularnych wizyt. Newirapiny nie wolno podawać pacjentom, u których przed leczeniem aktywność AspAT lub AlAT > 5 GGN, dopóki wartości tych parametrów nie ustabilizują się < 5 GGN (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 tych objawów.

Jeżeli aktywność AspAT lub AlAT jest większa niż 5-krotna wartość GGN, 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 od 200 mg na dobę przez 14 dni, a następnie 400 mg na dobę. W takich przypadkach należy częściej kontrolować czynność wątroby. Jeżeli nieprawidłowości w zakresie testów czynności wątroby powtórzą się w krótkim okresie, należy na stałe zrezygnować z podawania newirapiny.

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

Choroba wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność newirapiny nie zostało ustalone u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Newirapina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh, patrz punkt 4.3). Wyniki badań

farmakokinetycznych wskazują na konieczność zachowania ostrożności podczas podawania newirapiny pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh). Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawani 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 uważnie zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych leków.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w wywiadzie, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia przeciwretrowirusowego, w związku z czym pacjentów tych należy monitorować zgodnie ze standardową procedurą. Jeśli występuje pogorszenie choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Pozostałe ostrzeżenia

Profilaktyka post-ekspozycyjna: u osób niezakażonych wirusem HIV, lecz przyjmujących wielokrotne dawki newirapiny w profilaktyce po ekspozycji (użycie poza zarejestrowanym wskazaniem), odnotowano ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu. Nie prowadzono specjalnych badań dotyczących używania newirapiny w profilaktyce po ekspozycji, w szczególności w aspekcie okresu stosowania leku. W związku z tym, w takich przypadkach stosowanie leku nie jest zalecane.

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

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

Hormonalne metody kontroli urodzeń inne niż depot octanu medroksyprogesteronu (DMPA) nie powinny być stosowane jako wyłączna metoda antykoncepcji u kobiet przyjmujących newirapinę, gdyż może ona zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu. Z tego powodu, oraz w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia 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:

W trakcie leczenia przeciwwirusowego mogą pojawić się zwiększenie masy ciała i zwiększenie stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być związane częściowo z kontrolą choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach są dowody wpływu leczenia, podczas gdy dla zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na związek z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

W badaniach klinicznych podawanie newirapiny było związane ze zwiększeniem stężenia HDL-cholesterolu oraz ogólną poprawą stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu. Jednakże wobec braku specyficznych badań newirapiny, znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane. Ponadto, nie wykazano aby newirapina powodowała zaburzenia przemiany glukozy.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, piciem 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 wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwuje się 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-Basedowa 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 wskazują, że skojarzone stosowanie ryfampicyny i newirapiny nie jest zalecane (patrz także punkt 4.5). Nie zaleca się też podawania newirapiny z następującymi lekami: efawirenz, ketokonazol, delawirdyna, etrawiryna, ryłpiwiryna, elwitegrawir (w skojarzeniu z kobicystatem), atazanawir (w skojarzeniu z rytonawirem), boceprewir; fosamprenawir (jeżeli nie jest jednocześnie stosowany 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza: tabletki Nevirapine Mylan zawierają 464 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.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWXAKAŹNE		
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
NRTI		
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 newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Newirapinę i emtrycytabinę można stosować bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W ludzkich mikrosomach wątroby abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Newirapinę i abakawir 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 newirapinę można stosować 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 newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.
Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas równoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmiennione. Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu	Tenofowir i newirapinę można stosować 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) Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i newirapinę można stosować bez korekty dawkowania. Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.
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 jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenu i newirapiny (patrz punkt 4.4), jednoczesne podawanie tych leków zwiększa toksyczność i nie prowadzi do poprawy skuteczności w porównaniu do stosowania każdego z tych NNRTI w monoterapii (wyniki badania 2NN, patrz punkt 5.1).
Delawirdyna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania newirapiny 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 newirapiny i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania newirapiny i NNRTI (patrz punkt 4.4).
PI		
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg na dobę 400/100 mg na dobę	<u>Atazanawir 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) <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) AUC newirapiny ↑ 1,25 (1,17–1,34) C _{max} newirapiny ↑ 1,32 (1,22–1,43) C _{min} newirapiny ↑ 1,17 (1,09–1,25)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie atazanawiru/rytonawiru i newirapiny (patrz punkt 4.4).
Darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	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) 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)	Darunawir i newirapinę można stosować bez modyfikacji dawki.
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę	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) 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)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i newirapiny, 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)	Fosamprenawir/rytonawir i newirapinę można stosować bez modyfikacji dawki.

	C_{max} newirapiny ↑ 1,13 (1,03–1,24)	
Lopinawir/rytonawir (kapsułki) 400/100 mg dwa razy na dobę	Dorośli pacjenci: 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) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z newirapiną. Nie jest konieczna korekta dawkowania newirapiny podawanej równocześnie z lopinawirem.
Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m ² dwa razy na dobę	Dzieci: 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 dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z newirapiną, 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 prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.
Sakwinawir/rytonawir	Dane dostępne w ograniczonym zakresie na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji pomiędzy sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	Sakwinawir/rytonawir i newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na ocenę interakcji lekowych. Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C_{min} o 20%.	Typranawir i newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.
INHIBITORY WEJŚCIA		
Enfuwirtyd	Z uwagi na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtydem a newirapiną.	Enfuwirtyd i newirapinę można stosować 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 jego jakiegokolwiek zmiany.	Marawirok i newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.
INHIBITORY 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 newirapiny w osoczu.	Nie zaleca się stosowania newirapiny z elwitegrawirem jednocześnie z kobicystatem (patrz punkt 4.4)
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Brak danych klinicznych. Z uwagi na szlak przemian metabolicznych raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	Raltegrawir i newirapinę można stosować 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) C _{max} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21–1,80) AUC newirapiny ↑ 1,26 C _{min} newirapiny ↑ 1,28 C _{max} newirapiny ↑ 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych	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 przeciw patogenowi. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych dla klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod względem zaburzeń czynności wątroby.
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98–1,40) C _{min} ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84–1,37) C _{max} ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09–1,51) AUC metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84–1,84) C _{min} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86–1,74) C _{max} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,29 (0,98–1,68) Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych farmakokinetycznych.	Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i newirapiny. Ryfabutynę i newirapinę można stosować 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	AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96–1,28) C _{min} ryfampicyny NW C _{max} ryfampicyny ↔ 1,06 (0,91–1,22) AUC newirapiny ↓ 0,42 C _{min} newirapiny ↓ 0,32 C _{max} newirapiny ↓ 0,50 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i newirapiny (patrz punkt 4.4). Lekarze zamierzający leczyć pacjentów ze współwystępującym zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie newirapiny, mogą rozważyć zamiennie zastosowanie ryfabutyny.
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)	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na newirapinę należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania tych

	Całkowita ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.	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 korektę dawkowania 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 newirapiny (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.	Newirapinę i adefowir 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 zmniejszały się po podaniu razem z NNRTI o podobnym szlaku metabolicznym jak newirapina. Kliniczne skutki tego zaobserwowanego zmniejszenia minimalnych stężeń boceprewiru w osoczu nie zostały bezpośrednio ocenione.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania newirapiny i boceprewiru (patrz punkt 4.4).
Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru.	Newirapinę i entekawir można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Interferony (pegylowany interferon alfa 2a i alfa 2b)	Interferony nie wykazują znanego wpływu na CYP 3A4 lub 2B6. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Newirapinę i interferony można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Rybawiryna	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i rybawiryny (patrz	Newirapinę i rybawirynę można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.

	<p>punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Rybawiryne nie hamuje enzymów cytochromu P450, nie występują także żadne dowody pochodzące z badań nad toksycznością, mówiące o tym, że rybawiryne indukuje enzymy wątrobowe. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.</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 podawania telaprewiru i induktorów P450.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania telaprewiru i newirapiny. Jeśli telaprewir jest podawany jednocześnie z newirapiną, należy rozważyć dostosowanie dawki telaprewiru.</p>
Telbiwudyna	<p>Telbiwudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbiwudyny.</p>	<p>Telbiwudynę i newirapinę można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.</p>
LEKI ZOBOJETNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY		
Cymetydyna	<p>Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.</p> <p>C_{min} newirapiny \uparrow 1,07</p>	<p>Cymetydynę i newirapinę można stosować bez korekty dawkowania.</p>
LEKI PRZECIWKAZKREPOWE		
Warfaryna	<p>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.</p>	<p>Konieczna jest ścisła obserwacja siły działania przeciwzakrzepowego.</p>
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depot (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	<p>AUC DMPA \leftrightarrow C_{min} DMPA \leftrightarrow C_{max} DMPA \leftrightarrow</p> <p>AUC newirapiny \uparrow 1,20 C_{max} newirapiny \uparrow 1,20</p>	<p>Równoczesne stosowanie newirapiny nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. Newirapinę można stosować równocześnie bez korekty dawkowania.</p>

Etynyloestradiol (EE) 0,035 mg	AUC EE ↓ 0,80 (0,67–0,97) C _{min} EE NW C _{max} EE ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Nie należy stosować doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących newirapinę (patrz punkt 4.4). Nie ustalono właściwych pod względem bezpieczeństwa i skuteczności dawek hormonalnych środków antykoncepcyjnych innych niż DMPA (w postaciach doustnych lub w innych formach dawkowania), w skojarzeniu z newirapiną.
Noretynndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET ↓ 0,81 (0,70–0,93) C _{min} NET NW C _{max} NET ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
LEKI PRZECIWBÓŁOWE, OPIOIDY		
Metadon, dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu ↓ 0,40 (0,31–0,51) C _{min} metadonu NW C _{max} metadonu ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące metadonem, u których rozpoczyna się leczenie newirapiną, należy obserwować celem wykrycia objawów odstawiennych i należy u nich odpowiednio skorygować dawkę metadonu.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Produkty dziurawca zwyczajnego	Może dochodzić do zmniejszenia stężenia newirapiny w surowicy w wyniku jednoczesnego stosowania ziołowych produktów dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących lek i (lub) białek transportowych przez dziurawiec.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania ziołowych produktów zawierających dziurawiec i newirapinę (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent stosuje już produkty dziurawca, należy określić stężenia newirapiny oraz, o ile możliwe, poziom wirusa we krwi i odstawić produkt dziurawca. Po odstawieniu produktu dziurawca może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne skorygowanie dawki newirapiny. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie od zakończenia leczenia produktami dziurawca.

Inne informacje:

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Dostępne obecnie dane dotyczące kobiet ciężarnych nie wskazują na istnienie toksyczności powodującej wady rozwojowe lub działania toksycznego na płód i (lub) noworodka. Dotychczas brak 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). Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających, że brak zwiększonego ryzyka toksyczności obserwowany u leczonych wcześniej kobiet rozpoczynających leczenie newirapiną z niewykrywalnym mianem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4 powyżej 250 komórek/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 jak i metaanalizach.

Karmienie piersią

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

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 toksyczności dotyczącej reprodukcji obserwowano dowody na zmniejszenie płodności u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, w tym zmęczenia, podczas leczenia newirapiną. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas jazdy samochodem lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, powinien unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem newirapiny, występującymi we wszystkich badaniach klinicznych, były: wysypka, reakcje alergiczne, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, gorączka, ból głowy i bóle mięśni.

Doświadczenia w stosowaniu leku po dopuszczeniu do obrotu wykazały, że do najcięższych objawów niepożądanych należą zespół Stevensa-Johnsona/ martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ciężkie zapalenie wątroby/niewydolność wątroby oraz wysypka 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).

Tabularyczny wykaz działań niepożądanych

Odnotowano następujące działania niepożądane, które mogą być związane ze stosowaniem newirapiny. Częstość ich występowania oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych dla przypadków uznanych za powiązane z leczeniem newirapiną.

Częstość występowania określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: granulocytopenia
Niezbyt często: niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka (12,5%)

Niezbyt często: ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs): zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka (mogące prowadzić do zgonu) (0,1%), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, zmęczenie

Badania diagnostyczne

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

Niezbyt często: zmniejszenie stężenia fosforu we krwi; podwyższone ciśnienie krwi

Opis wybranych badań niepożądanych

W badaniu 1100.1090, z którego otrzymano większość zgłoszeń działań niepożądanych (n=28), u pacjentów przyjmujących placebo obserwowano większą częstość występowania przypadków granulocytopenii (3,3%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących newirapinę (2,5%).

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

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

Parametry metaboliczne

W trakcie leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała i stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi odnotowano również następujące objawy: zapalenie trzustki, neuropatię obwodową, małopłytkowość. Działania te są najczęściej związane z zastosowaniem innych produktów przeciwretrowirusowych i mogą występować, gdy newirapina jest stosowana razem z innymi lekami; jest jednak mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane przez newirapinę. Rzadko opisywano zespoły niewydolności wątroby i nerek.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedova 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.

Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Wysypki są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, z plamkowo-grudkowymi wykwitami rumieniowymi, ze świądem lub bez świądu, zlokalizowane na tułowiu, twarzy lub kończynach. Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). Wysypki występują jako pojedynczy objaw lub jako wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, charakteryzującymi się wysypką z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, bóle

stawowe i mięśniowe, powiększenie węzłów chłonnych oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek.

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

Wątroba i drogi żółciowe

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.zdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak antidotum w przypadku przedawkowania newirapiny. Odnotowano przypadki przedawkowania newirapiny 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 stosowania newirapiny.

Dzieci i młodzież

Opisano 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 hiperlaktamię, które ustąpiły samoistnie w ciągu jednego tygodnia bez powikłań klinicznych. Po jednym roku rozwój dziecka był prawidłowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI).

Kod ATC: J05AG01

Mechanizm działania:

Newirapina jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Newirapina jest niekompetycyjnym 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 enfuwirtydu. 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 anti-HIV-1 newirapiny była antagonizowana *in vitro* przez lek przeciw-HBV adefowir oraz przez lek przeciw-HCV rybawiryne.

Oporność

In vitro wyizolowano wirusy HIV o zmniejszonej wrażliwości (100-250-krotnie) na newirapinę w hodowli komórkowej. Analiza genotypowa wykazała mutacje Y181C i (lub) V106A HIV-1 RT w zależności od szczepu wirusa i badanej linii komórkowej. Czas do wystąpienia oporności na newirapinę w hodowli komórkowej nie zmieniał się po podaniu newirapiny w skojarzeniu z kilkoma innymi lekami z grupy NNRTI.

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

Oporność krzyżowa

In vitro obserwowano szybkie pojawienie się szczepów HIV, wykazujących oporność krzyżową na leki z grupy NNRTI. 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

Badanie u pacjentów wcześniej nieleczonych

Badanie 2NN

Podwójne badanie inhibitorów nienukleozydowych 2 NN było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem prospektywnym porównującym produkty zawierające substancję z grupy NNRTI - newirapinę, efawirenz oraz oba produkty lecznicze podawane jednocześnie.

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy, niepowodzenie leczenia, zdefiniowano jako obniżenie o mniej niż 1 log₁₀ stężenia HIV-1 RNA w osoczu w ciągu pierwszych 12 tygodni, lub dwa kolejne pomiary ponad 50 kopii/ml od 24 tygodnia, lub progresja choroby.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 34 lata; około 64% pacjentów było płci męskiej; mediana liczby komórek CD4 wynosiła 170 i 190 komórek/mm³ odpowiednio w grupie otrzymującej newirapinę dwa razy na dobę oraz w grupie otrzymującej efawirenz. Pomiędzy grupami nie występowały znaczące różnice pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej.

Ustalonymi wcześniej parametrami skuteczności było porównanie pomiędzy grupą otrzymującą newirapinę dwa razy na dobę oraz grupą otrzymującą efawirenz.

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

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

U 20% pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę oraz u 18% pacjentów przyjmujących efawirenz występowało co najmniej jedno działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia. Zapalenie wątroby zgłaszane jako działanie niepożądane występowało odpowiednio u 10 (2,6%) oraz 2 (0,5%) pacjentów

przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę i efawirenz. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna toksyczność wątroby potwierdzona laboratoryjnie 3 lub 4 stopnia, wynosił 8,3% w przypadku pacjentów przyjmujących newirapinę dwa razy na dobę oraz 4,5% w przypadku efawirenzu. Spośród pacjentów z toksycznością wątroby 3 lub 4 stopnia potwierdzoną laboratoryjnie, odsetek pacjentów z jednoczesnym zapaleniem wątroby typu B lub C wynosił 6,7% oraz 20,0% w grupie przyjmującej newirapinę dwa razy na dobę oraz 5,6% i 11,1% w grupie przyjmującej efawirenz.

Trzyletnie badanie obserwacyjne 2NN

Jest to retrospektywne badanie wielośrodkowe porównujące skuteczność przeciwwirusową newirapiny oraz efawirenzu w ciągu 3 lat w skojarzeniu ze stawudyną i lamiwudyną u pacjentów w badaniu 2NN od 49. do 144. tygodnia.

Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu 2NN i byli aktywnie obserwowani w 48. tygodniu po zakończeniu badania oraz byli nadal leczeni w przychodni ośrodka prowadzącego badanie, byli proszeni o udział w tym badaniu. Pierwszorzędowe punkty końcowe (odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia) oraz drugorzędowe punkty końcowe badania, jak również leczenie podstawowe były podobne do oryginalnego badania 2NN.

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

Badania pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie NEFA

Badanie NEFA jest kontrolowanym, prospektywnym i randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym opcje terapeutyczne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na inhibitorze proteazy z niewykrywalnym obciążeniem na newirapinę, efawirenz lub abakawir.

W badaniu przypisano losowo 460 dorosłych, którzy przyjmowali dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy oraz co najmniej jeden inhibitor proteazy (PI) oraz, u których stężenie HIV-1 RNA w osoczu było mniejsze niż 200 kopii/ml przez co najmniej ostatnie sześć miesięcy i zmieniono lek z PI na newirapinę (155 pacjentów), efawirenz (156), lub abakawir (149).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon, progresja do AIDS lub zwiększenie stężenia HIV-1 RNA do 200 kopii lub więcej na ml.

Po 12 miesiącach estymaty Kaplana–Meiera prawdopodobieństwa osiągnięcia punktu końcowego wynosiły 10% w grupie otrzymującej newirapinę, 6% w grupie otrzymującej efawirenz oraz 13% w grupie otrzymującej abakawir ($p=0,10$ według analizy z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)).

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

Zakażenia okołoporodowe

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

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

Dzieci i młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w RPA potwierdziły, że newirapina w dawce 4/7 mg/kg oraz 150 mg/m² były dobrze tolerowane i skuteczne w leczeniu przeciwretrowirusowym 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 w żadnej z leczonych grup.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Newirapina ma charakter lipofilowy i jest w zasadzie niezjonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji (Vd) newirapiny wyniosła 1,2 ± 0,09 l/kg, wskazując na szeroką dystrybucję w tkankach człowieka. Newirapina łatwo przenika przez łożysko oraz jest wykrywana w mleku matki. Newirapina w ok. 60% wiąże się z białkami osocza krwi przy stężeniach w osoczu w zakresie 1-10 µg/ml. Stężenia newirapiny w płynie mózgowo-rdzeniowym człowieka (n=6) wynosiły 45% (± 5%) stężeń w osoczu; stosunek ten równa się w przybliżeniu frakcji niezwiązanej z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Badania *in vivo* u ludzi i *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały intensywny metabolizm newirapiny przy udziale cytochromu P450 (utlenianie), w wyniku którego powstawało kilka hydroksylowanych metabolitów. 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 C14-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. Metabolizm z udziałem cytochromu P450, sprzęganie z kwasem glukuronowym i wydalanie z moczem glukuronidów stanowią więc 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 dawkowania 200-400 mg/dobę podawanego 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.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badania porównawcze farmakokinetyki newirapiny po podaniu pojedynczej dawki u 23 pacjentów z łagodnymi ($50 < Cl_{kr} < 80$ ml/min), umiarkowanymi ($30 < Cl_{kr} < 50$ 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, odnotowano zmniejszenie wartości AUC newirapiny o 43,5% w czasie tygodniowego stosowania. Wystąpiło też nagromadzenie hydroksylowanych metabolitów newirapiny w osoczu krwi. Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że u pacjentów dializowanych, którzy są leczeni newirapiną, dodatkowe podawanie 200 mg newirapiny 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie w stanie równowagi porównujące 46 pacjentów:

- z łagodnym (n=17; punktacja wg skali Ishaka 1-2),
- umiarkowanym (n=20; punktacja wg skali Ishaka 3-4)
- lub ciężkim (n=9; punktacja wg skali Ishaka 5-6, klasa A wg skali Child-Pugh u 8 pacjentów, 1 pacjenta nie dotyczyła skala Child-Pugh)

zwłóknieniem wątroby, jako miarą niewydolności tego narządu.

Pacjenci objęci badaniem otrzymywali leczenie przeciwtretowirusowe obejmujące 200 mg newirapiny 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 lat. 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). Pacjentów z niewydolnością wątroby należy starannie obserwować pod względem objawów toksyczności wywoływanych przez lek.

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym podawanie 200 mg newirapiny w pojedynczej dawce u pacjentów niezakażonych wirusem HIV z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh, n=6; klasa B wg skali Child-Pugh, n=4) zaobserwowano istotne zwiększenie AUC newirapiny u jednego z pacjentów z niewydolnością wątroby (klasy B wg skali Child-Pugh) z wodobrzuszem. Sugeruje to, że pacjenci z pogarszającą się czynnością wątroby i wodobrzuszem mogą być narażeni na zwiększone ryzyko kumulacji newirapiny w krążeniu ogólnym. Ponieważ 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 podawania dawki (patrz punkt 4.4).

Płeć oraz osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Farmakokinetyczne dane uzyskane z badań z udziałem 33 pacjentów (w wieku 0,77-13,7 lat) w grupie o zwiększonej częstotliwości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m² pc. dwa razy na dobę (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m² pc. 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. Obserwowane stężenie newirapiny w osoczu pozostawało w takim samym zakresie jak u dorosłych i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami, szczególnie w drugim miesiącu życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane kliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono zaburzenia płodności u szczurów. 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 jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K 30)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium lub blistry z folii PVC/Aluminium –perforowane w tekturowym pudełku zawierające 14, 14 x 1 (blister z pojedynczą dawką), 30, 60, 60 x 1 (blister z pojedynczą dawką), 100, 120 lub 200 tabletek.

Biała butelka z HDPE z polipropylenową nieprzezroczystą zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku zawierająca 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20746

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopada 2012 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 13 maja 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26 listopada 2020