

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nevirapine Accord, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Nevirapine Accord to prawie białe do bladożółtych, obustronnie wypukłe tabletki o kształcie kapsułki z wytłoczonym oznakowaniem „H” na jednej stronie i „7” na drugiej oraz linią podziału po obu stronach.

Linia podziału służy wyłącznie do ułatwienia przełamania tabletki na dwie połowy w celu łatwiejszego jej połknięcia; nie służy do podziału tabletki na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

W większości przypadków newirapinę stosowano z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs). Wybór kolejnej terapii po stosowaniu newirapiny powinien być oparty na doświadczeniu klinicznym i wynikach badań oporności (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Nevirapine Accord powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Pacjenci w wieku 16 lat i starsi

Zaleca się podawanie jednej tabletki (200 mg) Nevirapine Accord 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 (200 mg) dwa razy na dobę, w skojarzeniu z przynajmniej dwoma lekami przeciwtretowirusowymi.

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 na dobę stwierdzono wysypkę, nie należy zwiększać dawki newirapiny do momentu ustąpienia wysypki.

Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania produktu 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 przegrali 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy, zaleca się podawanie dodatkowej dawki 200 mg newirapiny po każdej dializie. Pacjenci z $Cl_{kr} \geq 20$ 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 do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Tabletki Nevirapine Accord 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 większej niż 50 kg lub powierzchni ciała większej niż 1,25 m², wyliczonej według wzoru Mostellera. Dla dzieci z tej grupy wiekowej o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub powierzchni ciała mniejszej niż 1,25 m² należy sprawdzić dostępność zawiesiny doustnej, która może być stosowana w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Dla pacjentów w wieku poniżej 3 lat i wszystkich pozostałych grup wiekowych należy sprawdzić dostępność newirapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, tj. w postaci zawiesiny doustnej.

Sposób podawania

Tabletki należy popijać płynem; tabletek nie należy kruszyć ani przeżuwać. Nevirapine Accord 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 pacjenci, 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

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 jedynego leku przeciwretrowirusowego.

Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby. Największe ryzyko wystąpienia reakcji wątrobowych i skórnych występuje w czasie pierwszych 6. tygodni leczenia. Jednakże ryzyko jakichkolwiek zdarzeń ze strony wątroby utrzymuje się również po tym okresie i należy utrzymać kontrolę w regularnych odstępach czasu. Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4 ($>250/\text{mm}^3$ u dorosłych kobiet i $>400/\text{mm}^3$ u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia 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/ 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, 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 newirapiny w dawkach większych niż zalecane może zwiększać częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

U pacjentów, u których wcześniej wystąpiły związane ze stosowaniem newirapiny reakcje skórne i (lub) reakcje dotyczące wątroby zgłaszano występowanie rozpadu mięśni prążkowanych (rabdomioliza).

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

Zwiększone wartości AspAT lub AlAT więcej niż 2,5-krotnie w stosunku do górnej granicy normy i (lub) przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C w wywiadzie przed zastosowaniem schematu leczniczego przeciwretrowirusowego zawierającego newirapinę, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia 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. 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 wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i wyższą liczbą limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną są narażeni na wyższe ryzyko objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny.

W retrospektywnej analizie przeważającej liczby pacjentów z wiremią 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 wiremią (czyli z wiremią 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.

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

Lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na objawy zwiastujące zapalenie wątroby, takie jak brak apetytu, nudności, żółtaczkę, bilirubinurię, jasne stolce, powiększenie lub tkliwość wątroby. Należy

poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia 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 200 mg na dobę przez 14 dni, a następnie 400 mg 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 stwierdzonego 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 newirapiny u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu zapalenia wątroby wywołanego newirapiną.

Choroba wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Nevirapine Accord nie zostały ustalone u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie Newirapine Accord jest przeciwwskazane 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 niezakażonych wirusem HIV, lecz przyjmujących wielokrotne dawki Nevirapine Accord w profilaktyce po ekspozycji, (użycie poza zarejestrowanym wskazaniem), zanotowano ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu. Nie prowadzono specjalnego badania dotyczącego stosowania newirapiny 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.

Hormonalne metody kontroli urodzeń inne niż octan depomedroksyprogesteronu (DMPA) nie powinny być stosowane jako jedyna metoda antykoncepcji u kobiet przyjmujących newirapinę, 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 przeciwtretowirusowego 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 newirapiny 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. Dodatkowo nie wykazano aby newirapina powodowała zaburzenia stężenia 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 przeciwtretowirusowemu (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 przeciwtretowirusowej (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 newirapiny z następującymi lekami: efawirenz, ketokonazol, , etrawiryna, rilpiwiryna, elwitegrawir (w skojarzeniu z kobicystatem), atazanawir (w skojarzeniu z rytonawirem), 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.

Lek Nevirapine Accord zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek 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 jednoczesnego 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 PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
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 jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W mikrosomach wątroby ludzkiej abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i newirapinę można stosować jednocześnie 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 jednocześnie bez zmiany 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 niezmienione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas jednoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmienione. Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.	Tenofowir i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany 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 newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany 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 (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
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 newirapiny (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).
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 (inhibitory proteazy)		
Atazanawir z rytonawirem 300 mg ze 100 mg na dobę 400 mg ze 100 mg na dobę	Atazanawir/r 300/100mg: 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) Atazanawir/r 400/100 mg: 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 mg ze 100 mg bez newirapiny) 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)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i newirapiną (patrz punkt 4.4).
Darunawir z rytonawirem 400 mg ze 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)	Darunawir i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.

	$C_{\min}$ newirapiny ↑ 1,47 (1,20-1,82) $C_{\max}$ newirapiny ↑ 1,18 (1,02-1,37)	
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 z rytonawirem 700 mg ze 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 z rytonawirem i newirapiną można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Lopinawir z rytonawirem (kapsułki) 400 mg ze 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 z rytonawirem do 533 mg ze 133 mg (4 kapsułki) lub 500 mg ze 125 mg (5 tabletek z 100 mg z 25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z newirapiną. Nie jest konieczna korekta dawkowania newirapiny jeśli jest podawany jednocześnie z lopinawirem.
Lopinawir z rytonawirem (zawiesina doustna) 300 mg/m ² pc. z 75 mg/m ² pc. 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 z rytonawirem do 300 mg/m ² pc. z 75 mg/m ² pc. dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z newirapiną, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zmniejszenia wrażliwości na lopinawir z rytonawirem.
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 (0,78–1,070) Newirapina: Jednoczesne podawanie rytonawiru prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Sakwinawir z rytonawirem	Dane dostępne w ograniczonym zakresie na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych	Sakwinawir z rytonawirem i newirapiną można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.

	klinicznie interakcji między sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	
Typranawir z rytonawirem 500 mg z 200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego interakcji leków. Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C_{min} o 20%.	Typranawir i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
INHIBITORY WEJŚCIA		
Enfuwirtyd	Ze względu na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtem a newirapiną.	Enfuwirtyd i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6–1,55) C_{min} marawiroku NW C_{max} marawiroku $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94–2,52) w porównaniu do kontroli Historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
INHIBITORY INTEGRAZY		
Elwitegrawir z Kobicystatem	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.	Nie zaleca się stosowania newirapiny 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 newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny $\downarrow$ 0,69 (0,62–0,76) C_{min} klarytromycyny $\downarrow$ 0,44 (0,30–0,64) C_{max} klarytromycyny $\downarrow$ 0,77 (0,69–0,86) AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny $\uparrow$ 1,42 (1,16–1,73) C_{min} metabolitu 14-OH klarytromycyny $\leftrightarrow$ 0 (0,68–1,49) C_{max} metabolitu 14-OH klarytromycyny $\uparrow$ 1,47 (1,21–1,80)	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

	AUC newirapiny ↑ 1,26 $C_{\min}$ newirapiny ↑ 1,28 $C_{\max}$ newirapiny ↑ 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych.	chorobotwórczemu. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych w stosunku do klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu kontroli 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-dezacetyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84–1,84) $C_{\min}$ metabolitu 25-O-dezacetyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86–1,74) $C_{\max}$ metabolitu 25-O-dezacetyloryfabutyny ↑ 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 jednocześnie bez zmiany 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 z występującym jednocześnie zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie newirapiny, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfabutyny.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
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 newirapinę należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego 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 jednoczesnego 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 stosowania 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.	Adefowir i newirapinę można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru	Entekawir i newirapinę można jednocześnie stosować bez zmiany 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.	Interferony i newirapinę można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Rybawiryna	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i rybawiryny (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Rybawiryna nie hamuje enzymów cytochromu P450, nie występują także żadne dowody pochodzące z badań nad toksycznością mówiące o tym, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Rybawirynę i newirapinę można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Telbiwudyna	Telbiwudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbiwudyny	Telbiwudynę i newirapinę można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY		

Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. C_{min} newirapiny ↑ 1,07	Cymetydynę i newirapinę można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Interakcja pomiędzy newirapiną a lekiem przeciwzakrzepowym warfaryną jest złożona, przy czym podczas jednoczesnego 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 ↔ C_{min} DMPA ↔ C_{max} DMPA ↔ AUC newirapiny ↑ 1,20 C_{max} newirapiny ↑ 1,20	Jednoczesne stosowanie newirapiny nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i newirapinę można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
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 leków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących newirapinę (patrz punkt 4.4). Nie ustalono właściwych pod względem bezpieczeństwa i skuteczności dawek hormonalnych leków antykoncepcyjnych (w postaciach doustnych lub w innych postaciach dawkowania) innych niż DMPA 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 PRZECIWBÓLOWE, 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 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 newirapinę (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 newirapiny. 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, ryfabutyiny, ryfampicyny i trimetoprymu/sulfametoksazolu nie wpływała na tworzenie się hydroksylowych metabolitów newirapiny. Ketokonazol i erytromycyna znacząco hamowały tworzenie się hydroksylowych metabolitów newirapiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny stosować doustnych środków antykoncepcyjnych jako jedynej metody zapobiegania ciąży, ponieważ newirapina może zmniejszać stężenia tych 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

Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią swoich dzieci, aby uniknąć ryzyka przeniesienia HIV.

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Nevirapine Accord, 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 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).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Zanotowano 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 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 ($< 1/10\ 000$).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często	granulocytopenia
Niezbyt często	niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często	nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka)
Niezbyt często	reakcje anafilaktyczne
Rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność) (1,9%)
Niezbyt często	żółtaczką
Rzadko	piorunujące zapalenie wątroby (które może zakończyć się zgonem)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo często	wysypka (12,5%)
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (również zakończona

	zgonem) (0,2%), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	ból stawów, ból mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	zmęczenie, gorączka
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej; zwiększona aktywność aminotransferaz; zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej; zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia), zmniejszone stężenie fosforu we krwi, podwyższone ciśnienie krwi
Niezbyt częst	zmniejszone stężenie fosforu we krwi, podwyższone ciśnienie krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Parametry metaboliczne

W trakcie terapii przeciwretowirusowej możliwy jest zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretowirusowymi zanotowano również następujące działania niepożądane: zapalenie trzustki, neuropatię obwodową, małopłytkowość. Te działania niepożądane są najczęściej związane z zastosowaniem innych produktów przeciwretowirusowych 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 przeciwretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby); zgłaszany czas do ich wystąpienia jest jednak bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Skóra i tkanki podskórne

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

Wysypki są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, z plamkowo-grudkowymi rumieniowymi wykwitami, ze świądem lub bez świądu, zlokalizowane na tułowie, twarzy lub kończynach. Zanotowano przypadki reakcji nadwrażliwości (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).

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 żółtaczki. Wśród pacjentów leczonych newirapiną wystąpiły przypadki zapalenia wątroby (ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność, w tym zgon w przebiegu piorunującego zapalenia wątroby). Najlepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby były podwyższone wartości wyników testów czynnościowych wątroby. Pierwsze 18 tygodni leczenia to okres krytyczny, kiedy wymagane jest ścisłe monitorowanie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Na podstawie badania klinicznego obejmującego 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

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

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
kod ATC: J05A G10

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 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 przeciw-HIV-1 newirapiny była antagonizowana *in vitro* przez produkt leczniczy przeciw-HBV adefowir oraz przez produkt leczniczy przeciw-HCV rybawirynę.

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

Oporność krzyżowa

In vitro obserwowano szybkie pojawianie się szczepów wirusa HIV, wykazujących oporność krzyżową na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Oczekuje się występowania oporności krzyżowej na 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 któryś 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 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 preparat zawierający substancję z grupy NNRTI - newirapinę, efawirenz oraz oba produkty lecznicze podawane jednocześnie.

1216 pacjentów nieleczonych lekami przeciwtretowirusowymi 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 miana HIV-1 RNA w osoczu w ciągu pierwszych 12 tygodni, lub dwa kolejne pomiary ponad 50 kopii/ml od 24 tygodnia, lub progresja choroby.

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

Porównanie ustalonych wcześniej parametrów skuteczności dokonano 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 wirologicznego.

Jednoczesne stosowanie newirapiny (400 mg) i efawirenz (800 mg) było związane z największą częstością występowania działań niepożądanych oraz największym odsetkiem niepowodzeń leczenia

(53,1%). Ponieważ schemat terapeutyczny newirapina + efawirenz nie był związany z dodatkową skutecznością i powodował więcej działań niepożądanych niż każdy z tych produktów leczniczych oddzielnie, stosowanie tego schematu terapeutycznego nie jest zalecane.

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

Trzyletnie badanie w okresie obserwacji 2NN

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

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

Badanie pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie NEFA

Badanie NEFA jest kontrolowanym, prospektywnym i randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym opcje terapeutyczne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na inhibitorze proteazy z niewykrywalnym obciążeniem na 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). Pierwszorzędom punktem końcowym był zgon, progresja do AIDS lub zwiększenie stężenia HIV-1 RNA do 200 kopii lub więcej na ml.

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

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

Okołoporodowe przeniesienie wirusa

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 stosującej newirapinę, w porównaniu do 25,1% (n=308) w grupie zydowudyny podawanej bardzo krótko (p=0,00063). Monoterapia z zastosowaniem newirapiny jest związana z rozwojem oporności na NNRTI. Pojedyncza dawka newirapiny podana matkom lub niemowlętom może prowadzić do zmniejszenia skuteczności, jeśli schemat leczenia zakażenia wirusem HIV z zastosowaniem newirapiny zostanie wprowadzony u tych pacjentów w ciągu 6 miesięcy lub wcześniej. Jednoczesne zastosowanie jakichkolwiek leków przeciwretrowirusowych z pojedynczą dawką newirapiny spowoduje 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 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

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

Wchłanianie: Newirapina ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym (>90%) u zdrowych ochotników i dorosłych z zakażeniem wirusem HIV-1. Całkowita biodostępność u 12 zdrowych dorosłych po podaniu pojedynczej dawki wyniosła 93± 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 osiągane 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 niejonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji (V_{dss}) newirapiny wynosiła 1,21± 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 µg/ml. Stężenia newirapiny w płynie mózgowo-rdzeniowym człowieka (n=6) wynosiły 45% (±5%) stężeń w osoczu; stosunek ten równa się w przybliżeniu frakcji nie związanej z białkami osocza.

Biotransformacja 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.

Specjalne grupy pacjentów:

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, 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 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 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 klasyfikacji Childa-Pugha) zwłóknieniem wątroby jako miarą niewydolności tego narządu.

Pacjenci objęci badaniem otrzymywali leczenie przeciwtretowirusowe obejmujące podawanie 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 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 wywołanych przez produkt leczniczy.

W badaniu farmakokinetycznym obejmującym podawanie 200 mg newirapiny w pojedynczej dawce u pacjentów niezakażonych wirusem HIV z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (grupa A wg klasyfikacji 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).

Płeć oraz osoby w podeszłym wieku

W ramach międzynarodowego badania 2NN 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.

Osoby w podeszłym wieku

Właściwości farmakokinetyczne newirapiny u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 nie wydają się zmieniać z wiekiem (w zakresie 19-68 lat) ani rasy (czarna, latynoska, kaukaska). Nie prowadzono oddzielnych badań newirapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki newirapiny zostały pozyskane z dwóch głównych źródeł: 48-tygodniowego badania z udziałem dzieci w Południowej Afryce (BI 1100.1368) obejmującego 123 HIV-1 pozytywnych, nieleczonych 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Skrobia kukurydziana

Powidon (K 30)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium zawierające 14, 60 lub 120 tabletek.
Blistry perforowane PVC/Aluminium zawierające 60x1, 120x1 lub 180x1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości/rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24183

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.08.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.10.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2023