

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nevirapine Accord, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 375 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Nevirapine Accord to białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o przybliżonych wymiarach 19,2 mm długości i 9,3 mm szerokości, z wytłoczonym oznakowaniem „H” na jednej stronie i „N1” na drugiej. Tabletki nie należy dzielić.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Nie należy podawać produktu Nevirapine Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu podczas 14-dniowej fazy wstępnej u pacjentów rozpoczynających leczenie newirapiną. Należy podawać newirapinę w innych postaciach np. w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu lub w zawieszynie doustnej, należy sprawdzić ich dostępność (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

##### *Dorośli*

Zalecana dawka dla pacjentów rozpoczynających leczenie newirapiną jest podanie jednej tabletki 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez pierwsze 14 dni (należy zastosować fazę wstępną leczenia, ponieważ stwierdzono, że zmniejsza to częstość występowania

wysypki), następnie należy podać jedną tabletkę 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, w skojarzeniu z przynajmniej dwoma lekami przeciwretrowirusowymi.

Pacjenci przyjmujący newirapinę o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę:

Pacjenci przyjmujący aktualnie newirapinę o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi mogą zmienić leczenie na produkt Nevirapine Accord 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi bez fazy wstępnej leczenia newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu.

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

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

### *Dzieci i młodzież*

#### Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież

Według zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży, produkt Nevirapine Accord 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być przyjmowany wg schematu dawkowania dla pacjentów dorosłych również przez dzieci:

- w wieku  $\geq 8$  lat i masie ciała  $\geq 43,8$  kg lub
- w wieku  $< 8$  lat i masie ciała  $\geq 25$  kg lub
- których powierzchnia ciała, obliczana według wzoru Mostellera wynosi  $\geq 1,17$  m<sup>2</sup>.

Dla dzieci w wieku powyżej 3 lat i starszych są tabletki o przedłużonym uwalnianiu 50 mg i 100 mg, należy sprawdzić ich dostępność.

#### Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania newirapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Brak dostępnych danych.

Dla pacjentów w wieku poniżej 3 lat i dla wszystkich pozostałych grup wiekowych, grup z uwzględnieniem masy ciała i grup z uwzględnieniem wskaźnika BSC należy sprawdzić dostępność leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu tj. w postaci zawiesiny doustnej (patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego).

#### Uwagi dotyczące dawkowania

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

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej stwierdzono wysypkę, nie należy rozpoczynać leczenia produktem Nevirapine Accord tabletki o przedłużonym uwalnianiu do momentu ustąpienia wysypki. Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania newirapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu o mocy 200 mg w okresie wstępnym raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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

Mogą wystąpić objawy toksyczności wymagające przerwania stosowania produktu leczniczego Nevirapine Accord (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

Należy sprawdzić dostępność innych odpowiednich postaci farmaceutycznych zawierających newirapinę.

#### Sposób podawania

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy popijać płynem; tabletek nie należy kruszyć ani przeżuwać. Produkt 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 u pacjentów, u których wartość AspAT lub AlAT przewyższa 5-krotnie górną granicę normy, dopóki wartość AspAT lub AlAT nie ustabilizuje się na poziomie mniejszym niż 5-krotna wartość górnej granicy normy.

Ponowne rozpoczęcie podawania produktu pacjentom, u których wartość AspAT lub AlAT podczas leczenia newirapiną przekraczała 5-krotnie górną granicę normy i u których wystąpił nawrót zaburzeń czynności wątroby po ponownym podaniu newirapiny (patrz punkt 4.4).

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

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

Produkt leczniczy Nevirapine Accord należy stosować z przynajmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ponieważ wykazano, że monoterapia lekiem przeciwtretowirusowym prowadzi do powstawania oporności wirusa, produktu Nevirapine Accord nie należy stosować jako jedyne leku przeciwtretowirusowego.

**Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby. Największe ryzyko wystąpienia reakcji wątrobowych i skórnych występuje w czasie pierwszych 6. 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/mm<sup>3</sup> u dorosłych kobiet i >400/mm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 większą niż 400 komórek/mm<sup>3</sup>, 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 prądkowanych (rabdomyoliza).

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

Niektóre czynniki ryzyka sprzyjające występowaniu ciężkich reakcji skórnych zostały zidentyfikowane, są to m.in.: nieprzestrzeganie początkowego dawkowania 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 pouczyć pacjentów, aby nie rozpoczynali przyjmowania produktu Nevirapine Accord tabletki o przedłużonym uwalnianiu do czasu ustąpienia wysypki, która wystąpiła podczas 14-dniowego okresu wstępnego leczenia newirapiną w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Schematu dawkowania newirapiną 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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

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

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

#### Reakcje ze strony wątroby

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

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

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

Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną u pacjentów uprzednio nieleczonych wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby. Retrospektywna analiza połączonych wyników badań klinicznych z zastosowaniem newirapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wykazała, że kobiety były narażone na trzykrotnie większe od mężczyzn ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i wyższą liczbą limfocytów CD4 na początku leczenia newirapiną byli narażeni na wyższe ryzyko objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny.

W przeważającej mierze pacjenci z wiremią HIV-1 rzędu 50 kopii/ml i wyższą, kobiety z liczbą limfocytów CD4 przekraczającą 250 komórek/mm<sup>3</sup> narażone były na 12-krotnie większe ryzyko wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4 poniżej 250 komórek/mm<sup>3</sup> (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4 przekraczającą 400 komórek/mm<sup>3</sup> (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4 poniżej 400 komórek/mm<sup>3</sup>). 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.

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

Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia lub w trakcie leczenia aktywność AspAT lub ALAT jest większa 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, żółtaczka, bilirubinuria, jasne stolce, powiększenie lub tkliwość wątroby. Należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów.

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

**W przypadku 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 produktu Nevirapine Accord u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu zapalenia wątroby wywołanego newirapiną.**

#### Choroba wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność newirapiny nie zostały ustalone u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie newirapiny 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 newirapiny 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 Nevirapine Accord, 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 HDLcholesterolu. 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 produktu Nevirapine Accord z następującymi lekami: efawirenz, ketokonazol, etrawiryyna, 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.

Laktoza: Nevirapine Accord, tabletki o przedłużonym uwalnaniu zawierają 398 mg laktozy w przeliczeniu na maksymalną zalecaną dawkę dobową. Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, np. galaktozemią, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.



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

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

Poniższe dane otrzymano dla newirapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, ale oczekuje się, że dotyczą one wszystkich postaci do podawania.

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

Związki wykorzystujące ten szlak metaboliczny mogą wykazywać zmniejszone stężenia w osoczu w przypadku ich 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
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwtretowirusowe</b>		
<b>NRTI</b>		
Dydanozyna 100-150 mg dwa razy na dobę	AUC dydanozyny ↔ 1,08 (0,92 -1,27) C <sub>min</sub> dydanozyny NW C <sub>max</sub> dydanozyny ↔ 0,98 (0,79– 1,21)	Dydanozynę i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W mikrosomach wątroby ludzkiej abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i Nevirapine Accord 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 Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89–1,03) C <sub>min</sub> stawudyny NW C <sub>max</sub> stawudyny ↔ 0,94 (0,86–1,03)  Newirapina: stężenia leku okazały się niezmiennione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.

Tenofowir 300 mg na dobę	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmiennione.</p> <p>Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.</p>	Tenofowir i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Zydowudyna 100-200 mg trzy razy na dobę	<p>AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60–0,96) C<sub>min</sub> zydowudyny NW C<sub>max</sub> zydowudyny ↓ 0,70 (0,49–1,04)</p> <p>Newirapina: zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.</p>	<p>Zydowudynę i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.</p> <p>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.</p>
<b>NNRTI</b>		
Efawirenz 600 mg na dobę	<p>AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66–0,86) C<sub>min</sub> efawirenu ↓ 0,68 (0,65–0,81) C<sub>max</sub> efawirenu ↓ 0,88 (0,77–1,01)</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu i produktu Nevirapine Accord (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, newirapina o natychmiastowym uwalnianiu).</p>
Etrawiryna	Jednoczesne stosowanie etrawiryny i newirapiny może powodować znaczące zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu oraz utratę terapeutycznego działania etrawiryny.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Nevirapine Accord i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Nevirapine Accord i NNRTI (patrz punkt 4.4).

<b>PI</b>		
Atazanawir z rytonawirem 300 mg ze 100 mg na dobę 400 mg ze 100 mg na dobę	<p>Atazanawir/r 300/100mg: AUC atazanawiru/r ↓ 0,58 (0,48–0,71) C<sub>min</sub> atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20–0,40) C<sub>max</sub> atazanawiru/r ↓ 0,72 (0,60–0,86)</p> <p>Atazanawir/r 400/100 mg: AUC atazanawiru/r ↓ 0,81 (0,65– 1,02) C<sub>min</sub> atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27–0,60) C<sub>max</sub> atazanawiru/r ↔ 1,02 (0,85–1,24) (w porównaniu do dawki 300 mg ze 100 mg bez newirapiny)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,25 (1,17–1,34) C<sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,32 (1,22–1,43) C<sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,17 (1,09–1,25)</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i produktu Nevirapine Accord (patrz punkt 4.4).
Darunawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę	<p>AUC darunawiru ↑ 1,24 (0,97–1,57) C<sub>min</sub> darunawiru ↔ 1,02 (0,79–1,32) C<sub>max</sub> darunawiru ↑ 1,40 (1,14–1,73)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,27 (1,12–1,44) C<sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,47 (1,20–1,82) C<sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,18 (1,02–1,37)</p>	Darunawir i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę	<p>AUC amprenawiru ↓ 0,67 (0,55–0,80) C<sub>min</sub> amprenawiru ↓ 0,65 (0,49–0,85) C<sub>max</sub> amprenawiru ↓ 0,75 (0,63–0,89)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,29 (1,19–1,40) C<sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,34 (1,21–1,49) C<sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,25 (1,14–1,37)</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Nevirapine Accord, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie podawany z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir z rytonawirem 700 mg ze 100 mg dwa razy na dobę	<p>AUC amprenawiru ↔ 0,89 (0,77–1,03) C<sub>min</sub> amprenawiru ↓ 0,81 (0,69–0,96) C<sub>max</sub> amprenawiru ↔ 0,97 (0,85–1,10)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,14 (1,05–1,24) C<sub>min</sub> newirapiny ↑ 1,22 (1,10–1,35) C<sub>max</sub> newirapiny ↑ 1,13 (1,03–1,24)</p>	Fosamprenawir z rytonawirem i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Lopinawir z rytonawirem (kapsułki) 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę	<p><u>Dorośli pacjenci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,73 (0,53–0,98) C<sub>min</sub> lopinawiru ↓ 0,54 (0,28–0,74) C<sub>max</sub> lopinawiru ↓ 0,81 (0,62–0,95)</p>	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 + 25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Nevirapine Accord. Nie jest konieczna korekta dawkowania produktu Nevirapine Accord jeśli jest podawany jednocześnie z lopinawirem.
Lopinawir z rytonawirem (zawiesina doustna)	<p><u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,78 (0,56–1,09)</p>	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki

300 mg/m <sup>2</sup> pc. z 75 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę	C <sub>min</sub> lopinawiru ↓ 0,45 (0,25–0,82) C <sub>max</sub> lopinawiru ↓ 0,86 (0,64–1,16)	lopinawiru z rytonawirem do 300 mg/m <sup>2</sup> pc z 75 mg/m <sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Nevirapine Accord, 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 <sub>min</sub> rytonawiru ↔ 0,93 (0,76–1,14) C <sub>max</sub> rytonawiru ↔ 0,93 (0,78–1,070)  Nevirapina: Jednoczesne podawanie rytonawiru prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i Nevirapine Accord 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 klinicznie interakcji między sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	Sakwinawir z rytonawirem i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
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 <sub>min</sub> o 20%.	Typranawir i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
<b>INHIBITORY WEJŚCIA</b>		
Enfuwiryd	Ze względu na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirydem a newirapiną.	Enfuwiryd i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku ↔ 1,01 (0,6–1,55) C <sub>min</sub> marawiroku NW C <sub>max</sub> marawiroku ↔ 1,54 (0,94–2,52) w porównaniu do kontroli Historycznych  Nie mierzono stężenia newirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
<b>INHIBITORY INTEGRAZY</b>		
Elwitegrawir/ Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat, inhibitor 3A cytochromu P450 istotnie hamuje aktywność enzymów	Nie zaleca się stosowania produktu Nevirapine Accord z

	wątrobowych oraz innych szlaków przemian metabolicznych. Dlatego jednoczesne podawanie może powodować zmiany stężenia kobicystatu i produktu Nevirapine Accord w osoczu.	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 Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
<b>ANTYBIOTYKI</b>		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	<p>AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62–0,76)  <math>C_{\min}</math> klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30–0,64)  <math>C_{\max}</math> klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69–0,86)</p> <p>AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16–1,73)  <math>C_{\min}</math> metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68–1,49)  <math>C_{\max}</math> metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21–1,80)</p> <p>AUC newirapiny ↑ 1,26  <math>C_{\min}</math> newirapiny ↑ 1,28  <math>C_{\max}</math> newirapiny ↑ 1,24  w porównaniu do kontroli historycznych.</p>	<p>Doszło do istotnego zmniejszenia ekspozycji klarytromycyny i do zwiększenia ekspozycji metabolitu 14-OH. Ponieważ czynny metabolit klarytromycyny wykazuje zmniejszoną aktywność wobec <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i>, może występować zmieniona ogólna aktywność przeciwko temu drobnoustrojowi chorobotwórczemu. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych w stosunku do klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu kontroli zaburzeń czynności wątroby.</p>
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	<p>AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98–1,40)  <math>C_{\min}</math> ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84–1,37)  <math>C_{\max}</math> ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09–1,51)</p> <p>AUC metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84–1,84)  <math>C_{\min}</math> metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86–1,74)  <math>C_{\max}</math> metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,29 (0,98–1,68)</p> <p>Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych farmakokinetycznych.</p>	<p>Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i produktu Nevirapine Accord. Ryfabutynę i Nevirapine Accord 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.</p>

Ryfampicyna 600 mg na dobę	<p>AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96–1,28)  <math>C_{\min}</math> ryfampicyny NW  <math>C_{\max}</math> ryfampicyny ↔ 1,06 (0,91–1,22)</p> <p>AUC newirapiny ↓ 0,42  <math>C_{\min}</math> newirapiny ↓ 0,32  <math>C_{\max}</math> newirapiny ↓ 0,50 w porównaniu do kontroli historycznych.</p>	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i produktu Nevirapine Accord (patrz punkt 4.4). Lekarze zamierzający leczyć pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu Nevirapine Accord, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfabutyiny.
<b>LEKI PRZECIWGGRZYBICZE</b>		
Flukonazol 200 mg na dobę	<p>AUC flukonazolu ↔ 0,94 (0,88–1,01)  <math>C_{\min}</math> flukonazolu ↔ 0,93 (0,86–1,01)  <math>C_{\max}</math> flukonazolu ↔ 0,92 (0,85–0,99)</p> <p>Newirapina: ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.</p>	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na produkt Nevirapine Accord należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.
Itrakonazol 200 mg na dobę	<p>AUC itrakonazolu ↓ 0,39  <math>C_{\min}</math> itrakonazolu ↓ 0,13  <math>C_{\max}</math> itrakonazolu ↓ 0,62</p> <p>Newirapina: Nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.</p>	Należy rozważyć zwiększenie dawki itrakonazolu w przypadku jednoczesnego podawania tych dwóch leków.
Ketokonazol 400 mg na dobę	<p>AUC ketokonazolu ↓ 0,28 (0,20–0,40)  <math>C_{\min}</math> ketokonazolu NW  <math>C_{\max}</math> ketokonazolu ↓ 0,56 (0,42–0,73)</p> <p>Stężenia newirapiny w osoczu: ↑ 1,15–1,28 w porównaniu do kontroli historycznych.</p>	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ketokonazolu i produktu Nevirapine Accord (patrz punkt 4.4).
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C</b>		
Adefowir	<p>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.</p>	Adefowir i Nevirapine Accord można stosować jednocześnie bez zmiany dawkowania.
Entekawir	<p>Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji</p>	Entekawir i Nevirapine Accord można jednocześnie stosować bez zmiany dawkowania.

	między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru	
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 Nevirapine Accord 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 Nevirapine Accord 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 Nevirapine Accord można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
<b>LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY</b>		
Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.  $C_{min}$ newirapiny ↑ 1,07	
<b>LEKI PRZECIWKZRZEPOWE</b>		
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.
<b>LEKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
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 produktu Nevirapine Accord nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i Nevirapine Accord 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

Noretyndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET ↓ 0,81 (0,70–0,93) C <sub>min</sub> NET NW C <sub>max</sub> NET ↓ 0,84 (0,73–0,97)	antykoniecznych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących produkt Nevirapine Accord (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 produktem Nevirapine Accord.
<b>LEKI PRZECIWBÓLOWE, OPIOIDY</b>		
Metadon, dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu ↓ 0,40 (0,31–0,51) C <sub>min</sub> metadonu NW C <sub>max</sub> metadonu ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące metadonem, u których rozpoczyna się leczenie produktem Nevirapine Accord, należy obserwować w celu wykrycia objawów odstawiennych i należy u nich skorygować odpowiednio dawkę metadonu.
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>		
Preparaty dziurawca zwyczajnego	Może dochodzić do zmniejszenia stężenia newirapiny w surowicy w wyniku jednoczesnego stosowania ziołowych preparatów dziurawca zwyczajnego ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących lek i (lub) białek transportowych przez dziurawiec.	Nie wolno jednocześnie stosować ziołowych preparatów zawierających dziurawiec i produktu Nevirapine Accord (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent stosuje już preparaty dziurawca, należy skontrolować wartości stężenia newirapiny oraz, o ile jest to możliwe, poziom wirusa we krwi i odstawić preparat dziurawca. Po odstawieniu preparatu dziurawca może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu Nevirapine Accord. 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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

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

### Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Doświadczenia w stosowaniu newirapiny po jej dopuszczeniu do obrotu wykazały, że do najcięższych objawów niepożądanych należą zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ciężkie zapalenie wątroby, niewydolność wątroby oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, charakteryzujące się wysypką z objawami ogólnymi,

takimi jak gorączka, bóle stawów, bóle mięśni, powiększenie węzłów chłonnych oraz wpływ na narządy wewnętrzne, co powoduje zapalenie wątroby, eozynofilię, granulocytopenię i zaburzenia czynności nerek. Pierwsze 18 tygodni leczenia stanowi okres krytyczny wymagający ścisłej kontroli (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

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

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

**Tabela 1: Faza wstępna leczenia newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niezbyt często	granulocytopenia
Rzadko	niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	ból brzucha, nudności, biegunka
Niezbyt często	wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Niezbyt często	żółtaczką, piorunujące zapalenie wątroby (które może zakończyć się zgonem)
Rzadko	zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność)(0,09%)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	wysypka (6,7%)
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (również ze skutkiem śmiertelnym) (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>	
Niezbyt 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
--	--

**Tabela 2: Faza leczenia podtrzymującego newirapiną o przedłużonym uwalnianiu**

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niezbyt często	niedokrwistość, granulocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	zapalenie wątroby (w tym ciężka i zagrażająca życiu hepatotoksyczność) (1,6%)
Niezbyt często	żółtaczką, piorunujące zapalenie wątroby (również ze skutkiem śmiertelnym)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	wysypka (5,7%)
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (również ze skutkiem śmiertelnym) (0,6%), 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
Niezbyt często	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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

W badaniu klinicznym 1100.1486 nie zaobserwowano przypadków granulocytopenii, reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, reakcji anafilaktycznej, żółtaczką, piorunującego zapalenia wątroby (które może prowadzić do zgonu), pokrzywki, zmniejszenia stężenia

fosforu we krwi i podwyższonego ciśnienia krwi podczas fazy wstępnej leczenia newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu, dlatego kategorię częstości występowania tych działań oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu podczas fazy wstępnej randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego 1100.1486 (n= 1068).

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

#### *Parametry metaboliczne*

W trakcie terapii przeciwretowirusowej możliwe 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.

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

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

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

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

#### *Wątroba i drogi żółciowe*

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

W badaniu 1100.1486 (VERxVE) pacjenci wcześniej nieleczeni otrzymywali dawkę 200 mg newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni fazy wstępnej, a następnie byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 200 mg newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub 400 mg newirapiny o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycyabinę jako leczenie podstawowe. Do badania włączano pacjentów z liczbą CD4 < 250 komórek/mm<sup>3</sup> u kobiet oraz < 400 komórek/mm<sup>3</sup> u mężczyzn. Dane o potencjalnych objawach dotyczących wątroby w tym badaniu zbierano prospektywnie. Dane o bezpieczeństwie obejmują wszystkie wizyty pacjentów aż do ukończenia przez ostatniego pacjenta 144 tygodnia badania. Częstość występowania objawowych epizodów dotyczących wątroby podczas fazy wstępnej leczenia newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu wyniosła 0,5%. Po fazie wstępnej, częstość objawowych epizodów dotyczących wątroby wynosiła 2,4% w grupie pacjentów otrzymujących newirapinę o natychmiastowym uwalnianiu oraz 1,6% w grupie pacjentów otrzymujących newirapinę o przedłużonym uwalnianiu. Ogółem częstość występowania objawowych epizodów dotyczących wątroby u mężczyzn i kobiet włączonych do badania VERxVE była porównywalna.

W badaniu 1100.1526 (TRANxITION) nie obserwowano klinicznych epizodów dotyczących wątroby 3. lub 4. stopnia w żadnej z leczonych grup.

#### *Dzieci i młodzież*

Na podstawie badania klinicznego z newirapiną w postaci tabletek o natychmiastowym

uwalnianiu i zawiesiny doustnej, obejmujących 361 dzieci, z których większość otrzymywała leczenie skojarzone z ZDV i (lub) ddI, stwierdzono, że najczęściej występujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem newirapiny są podobne do występujących u pacjentów dorosłych.

Granulocytopenia, występuje częściej u dzieci. W otwartym badaniu klinicznym (ACTG 180) granulocytopenia, oceniona jako związana z produktem leczniczym, występowała u 5/37 (13,5%) pacjentów. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (ACTG 245) częstość występowania ciężkiej granulocytopenii związanej z produktem leczniczym wynosiła 5/305 (1,6%). W tej populacji zanotowano pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub zespołu Stevensa-Johnsona z martwicą toksyczno-rozplywną naskórka.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

#### Dzieci i młodzież

Opisywano jeden przypadek znacznego nieumyślnego przedawkowania u noworodka. Przyjęta dawka była 40-krotnie większa niż zalecana dawka 2 mg/kg mc. na 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$ .

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Newirapina w 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 rybawiryne.

#### Oporność

Wyzolowano wirusy HIV o zmniejszonej wrażliwości (100-250-krotnie) na newirapinę w hodowli komórkowej.

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

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

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

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

#### Oporność krzyżowa

*In vitro* obserwowano szybkie pojawianie się szczepów wirusa HIV, wykazujących oporność

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

#### Wyniki badań klinicznych

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

#### Badania kliniczne tabletek o przedłużonym uwalnianiu

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

#### Pacjenci nieleczeni

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

**Tabela 1: Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowa choroby w badaniu 1100.1486**

	<b>Newirapina o natychmiastowym uwalnianiu, n=508*</b>	<b>Newirapina o przedłużonym uwalnianiu, n=505</b>
<b>Płeć</b>		
- Mężczyzna	85%	85%
- Kobieta	15%	15%
<b>Rasa</b>		
- Biała	74%	77%
- Czarna	22%	19%
- Azjatycka	3%	3%
- Inna**	1%	2%
<b>Region</b>		
-Ameryka Północna	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Ameryka Łacińska	10%	12%
- Afryka	11%	10%
<b>Początkowe stężenie HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> kopii/ml)</b>		
- Średnia (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\ 000$	66%	67%
- $> 100\ 000$	34%	33%
<b>Początkowa liczba CD4 (komórki/mm<sup>3</sup>)</b>		



- Średnia (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>Podtyp HIV-1</b>		
- B	71%	75%
- nie- B	29%	24%

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

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

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

**Tabela 2: Wyniki badania 1100.1486\* po 48 tygodniach**

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

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

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

Po 48 tygodniach średnia zmiana pod względem liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych wynosiła odpowiednio 184 komórki/mm<sup>3</sup> oraz 197 komórek/mm<sup>3</sup> w przypadku grupy otrzymującej newirapinę o natychmiastowym uwalnianiu oraz newirapinę o przedłużonym uwalnianiu.

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

	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie /liczba ogółem (%)		Różnica w % (95% CI)
	Newirapina o natychmiastowym uwalnianiu	Newirapina o przedłużonym uwalnianiu	
Wartości początkowej wirerii HIV-1 (kopii/ml)			
≤ 100 000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7; 12,6)
>100 000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6; 11,1)
Razem	384/506 (75,9%)	409/505 (81%)	4,9 (-0,1; 10,0)**

\* W tym pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego metodą ślepej próby

próby po randomizacji. Wykluczono pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas okresu wstępnego.  
 \*\* Na podstawie testu Cochra z korekcją na ciągłość dla obliczania wariancji

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

*Lipidy, zmiany w stosunku do wartości początkowych*

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

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

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

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

*Pacjenci zmieniający leczenie z newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu na newirapinę o przedłużonym uwalnianiu*

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

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

### Dzieci młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w RPA potwierdziły, że newirapina w dawce 4/7 mg/kg oraz 150 mg/m<sup>2</sup> były dobrze tolerowane i skuteczne w leczeniu przeciwiwirusowym u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych. Po 48 tygodniu obserwowano znaczącą poprawę pod względem odsetka komórek CD4<sup>+</sup> 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:

Właściwości farmakokinetyczne newirapiny zostały zbadane po podaniu dawki pojedynczej (badanie 1100.1485) newirapiny o przedłużonym uwalnianiu u 17 zdrowych ochotników.

Biodostępność względna newirapiny po podaniu pojedynczej dawki 400 mg newirapiny o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do dwóch tabletek newirapiny 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu, wynosiła około 75%. Średnie maksymalne stężenie newirapiny w osoczu wynosiło 2060 ng/ml mierzone po średnim czasie 24,5 godziny po podaniu 400 mg newirapiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

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

Po podaniu newirapiny o przedłużonym uwalnianiu z posiłkiem wysokotłuszczowym, AUC<sub>0-24,ss</sub> oraz C<sub>min,ss</sub> newirapiny wynosiły odpowiednio około 94% i 98% wartości AUC<sub>0-24,ss</sub> oraz C<sub>min,ss</sub> mierzonych po podaniu pacjentom newirapiny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Różnica pod względem właściwości farmakokinetycznych newirapiny w przypadku podawania tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo lub z posiłkiem nie jest uznawana za klinicznie istotną. Produkt Nevirapine Accord tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z posiłkiem lub na czczo.

Niektórzy pacjenci zgłaszali występowanie w kale pozostałości mogących przypominać nienaruszone tabletki. Na podstawie dotychczasowych danych nie wykazano wpływu takiego zdarzenia na odpowiedź terapeutyczną. Jeśli pacjent zgłosi takie zdarzenie, należy upewnić się, że nie ma ono wpływu na odpowiedź terapeutyczną.

### Dystrybucja:

Newirapina ma charakter lipofilowy i jest w zasadzie niezjonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji (V<sub>dss</sub>) 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 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. 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 jednoczesnym 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 o natychmiastowym uwalnianiu 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 hydroksylowanych metabolitów newirapiny w osoczu krwi. Wyniki badań sugerują, że u dorosłych pacjentów dializowanych, którzy są leczeni newirapiną, dodatkowe podawanie 200 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu po każdej dializie pomaga zrównoważyć efekt dializy w odniesieniu do wartości klirensu newirapiny. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest  $\geq 20$  ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki newirapiny. U dzieci i młodzieży z zaburzoną czynnością nerek poddawanych dializie, zaleca się po każdej dializie podanie dodatkowej dawki leku w postaci zawiesiny doustnej lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadającej 50% zalecanej dawki dobowej newirapiny zawiesina doustna lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, która zrównoważy wpływ dializy na klirens newirapiny. Newirapiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, należy stosować newirapinę o natychmiastowym uwalnianiu.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Przeprowadzono badanie w stanie stacjonarnym porównujące 46 pacjentów z:

łagodnym (n=17; punktacja wg skali Ishaka 1-2),  
umiarkowanym (n=20; punktacja wg skali Ishaka 3-4)  
lub ciężkim (n=9; punktacja wg skali Ishaka 5-6, grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha A u 8 pacjentów, 1 pacjenta nie dotyczyła klasyfikacja Childa-Pugha)  
zwłóknieniem wątroby jako miarą niewydolności tego narządu.

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

Jednak u około 15% pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, minimalne wartości stężenia newirapiny po jej podaniu wynosiły powyżej 9000 ng/ml (były dwukrotnie większe od zazwyczaj stwierdzanych

wartości stężenia minimalnego). Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być poddawani starannej obserwacji w celu wykrycia objawów toksyczności wywołanych przez produkt leczniczy.

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

### Płeć

W ramach międzynarodowego badania 2NN z zastosowaniem newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu, przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1077 pacjentów, w tym 391 kobiet. U kobiet stwierdzono o 13,8% mniejszy klirens newirapiny niż u mężczyzn. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie. Ponieważ ani masa ciała, ani wskaźnik masy ciała (BMI) nie wpływały na klirens newirapiny, wpływu płci nie można wyjaśnić wielkością ciała.

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

### Osoby w podeszłym wieku

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

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

### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki newirapiny zostały pozyskane z dwóch głównych źródeł: 48-tygodniowego badania z udziałem dzieci w Południowej Afryce (BI 1100.1368) obejmującego 123 HIV-1 pozytywnych, 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 częstości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę) powoduje średnie geometryczne lub średnie minimalne stężenia newirapiny pomiędzy 4-6 µg/ml (jak szacowane z danych dotyczących pacjentów dorosłych). Dodatkowo zaobserwowane minimalne stężenia newirapiny były porównywalne pomiędzy dwoma metodami.

Zbiorcza analiza protokołów 245, 356, 366, 377 i 403 badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) pozwoliła na ocenę dzieci wieku poniżej 3 miesięcy (n=17) włączonych

do badań PACTG. Zaobserwowane stężenie newirapiny w osoczu pozostawało w zakresie jaki występował u dorosłych i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami szczególnie w drugim miesiącu życia.

Właściwości farmakokinetyczne newirapiny o przedłużonym uwalnianiu oceniano w badaniu 1100.1518. 85 pacjentów (w wieku 3 do < 18 lat) przyjmowało dawki newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu, dostosowane w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała przez co najmniej 18 tygodni, a następnie leczenie zmieniano na newirapinę tabletki o przedłużonym uwalnianiu (2 x 100 mg, 3 x 100 mg lub 1 x 400 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 10 dni. Obserwowane średnie geometryczne stosunków newirapiny o przedłużonym uwalnianiu do newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu wynosiły ~90% dla  $C_{min,ss}$  oraz  $AUC_{ss}$  przy 90% przedziale ufności wynoszącym 80%-125%; stosunek w przypadku  $C_{max,ss}$  był niższy i zgodny z postacią dawkowania o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Średnie geometryczne minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym newirapiny o przedłużonym uwalnianiu wynosiły 3880 ng/ml, 3310 ng/ml oraz 5350 ng/ml odpowiednio w grupach wiekowych 3 do < 6 lat, 6 do <12 lat oraz 12 do <18 lat. Ogółem ekspozycja u dzieci była podobna do obserwowanej u dorosłych otrzymujących newirapinę o przedłużonym uwalnianiu w badaniu 1100.1486.

W badaniach biodostępności w grupach równoległych po podaniu dawki pojedynczej (badania 1100.1517 oraz 1100.1531), newirapina 50 mg i 100 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu wykazywała właściwości przedłużonego uwalniania w postaci wydłużonego wchłaniania oraz mniejszych stężeń maksymalnych, podobnie do wniosków po porównaniu tabletki 400 mg o przedłużonym uwalnianiu do newirapiny 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Dane niekliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnie 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**

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza 2910 (3 mPa\*s)  
Hypromeloza 2208 (4000 mPa\*s)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (butelki z HDPE): 30 dni .

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 30x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub 90x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

lub

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP, z wkładką uszczelniającą, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Butelki zawierają 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości 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**

24293

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.09.2017

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

10.12.2022