

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramune 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 318 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki.

Z jednej strony tabletki wytłoczony jest symbol „54 193” z linią pomiędzy „54” i „193”, z drugiej logo firmy. Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Pacjenci w wieku 16 lat i starsi

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

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

Uwagi dotyczące dawkowania

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej leczenia dawką 200 mg/dobę stwierdzono wysypkę, nie należy zwiększać dawki produktu Viramune do momentu ustąpienia wysypki.

Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania produktu Viramune 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Tabletki Viramune 200 mg, stosowane zgodnie z opisanym powyżej schematem dawkowania, są odpowiednie do stosowania u starszych dzieci, szczególnie młodzieży, w wieku poniżej 16 lat, o masie ciała powyżej 50 kg lub powierzchni ciała powyżej 1,25 m², wyliczonej według wzoru Mostellera. Dla dzieci z tej grupy wiekowej o masie ciała poniżej 50 kg lub powierzchni ciała poniżej 1,25 m² dostępna jest zawiesina doustna, która może być stosowana w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Viramune w postaci zawiesiny doustnej).

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

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

Sposób podawania

Tabletki należy popijać płynem; tabletek nie należy kruszyć ani przeżuwać. Viramune może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby. Największe ryzyko reakcji wątrobowych i skórnych występuje w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. Jednakże ryzyko jakichkolwiek zdarzeń ze strony wątroby utrzymuje się również po tym okresie i powinna być utrzymana kontrola w regularnych odstępach. Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4+ ($> 250/\text{mm}^3$ u dorosłych kobiet i $> 400/\text{mm}^3$ u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących wątroby, jeśli na początku leczenia newirapiną u pacjenta stwierdza się w osoczu RNA wirusa HIV-1 w stężeniu ≥ 50 kopii/ml. Ponieważ w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach zaobserwowano występowanie poważnej i zagrażającej życiu hepatotoksyczności, głównie u pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej. Nie należy rozpoczynać leczenia newirapiną u dorosłych kobiet z liczbą limfocytów CD4+ większą niż 250 komórek/ mm^3 i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4+ większą niż 400 komórek/ mm^3 , u których w osoczu stwierdza się RNA wirusa HIV-1, chyba że korzyści przeważają nad zagrożeniami.

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

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

Reakcje skórne

Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne, włącznie z przypadkami śmiertelnymi, występowały u pacjentów leczonych newirapiną, głównie w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia. Należały do nich przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, 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 newirapiną u każdego pacjenta, u którego pojawi się ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne (takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów lub ogólne złe samopoczucie), w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego wystąpi reakcja nadwrażliwości (charakteryzująca się wysypką z objawami ogólnymi, oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zaburzenia, takie jak zapalenie wątroby, eozynofilia, granulocytopenia i zaburzenia czynności nerek), patrz punkt 4.4.

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

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

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

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

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 pierwszych 6 tygodniach leczenia. Z tego względu w tym okresie pacjenci muszą być uważnie monitorowani, czy nie występuje u nich wysypka. Należy poinstruować pacjentów, by do momentu ustąpienia zmian skórnych nie zwiększali dawki, jeżeli w pierwszych dwóch tygodniach fazy wstępnej pojawiła się wysypka. Schematu dawkowania newirapiny w dawce 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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

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

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

Reakcje ze strony wątroby

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

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

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

U pacjentów płci żeńskiej i u pacjentów, u których występuje większa liczba limfocytów CD4+ na początku leczenia newirapiną, uprzednio nieleczonych, występuje większe ryzyko działań niepożądanych dotyczących wątroby. Kobiety narażone są na trzykrotnie większe niż mężczyźni ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i większą liczbą limfocytów CD4+ na początku leczenia newirapiną narażeni są na większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeglądach retrospektywnych obejmujących głównie pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej, kobiety z liczbą limfocytów CD4+ większą niż 250 komórek/mm³ narażone były na 12-krotnie większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 250 komórek/mm³ (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4+ większą niż 400 komórek/mm³ (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 400 komórek/mm³). Tego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4+ nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wiremią (tj. mniej niż 50 kopii/ml).

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

Kontrola czynności wątroby

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

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

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

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

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

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

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

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

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viramune u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Viramune jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha C, patrz punkt 4.3). Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują konieczność zachowania ostrożności podczas podawania newirapiny pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg skali Childa-Pugha).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawani terapii przeciwretrowirusowej są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednocześnie prowadzonego leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy uważnie zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych leków.

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

Pozostałe ostrzeżenia

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

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

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

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

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

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

Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u

osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.

Laktoza: Tabletki Viramune zawierają 636 mg laktozy w przeliczeniu na maksymalną zalecaną dawkę dobową. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

↑ = zwiększone, ↓ = zmniejszone, ↔ = brak działania

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI</i>		
Dydanozyna 100-150 mg dwa razy na dobę	AUC dydanozyny ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} dydanozyny NW C _{max} dydanozyny ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Dydanozynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W ludzkich mikrosomach wątroby abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę	Nie stwierdzono zmian pozornego klirensu i objętości dystrybucji lamiwudyny, co sugeruje brak działania newirapiny indukującego klirens lamiwudyny.	Lamiwudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} stawudyny NW C _{max} stawudyny ↔ 0,94 (0,86-1,03) Newirapina: stężenia leku okazały się niezmienione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.

Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas równoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmienione. Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.	Tenofowir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Zydowudyna 100-200 mg trzy razy na dobę	AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60-0,96) C _{min} zydowudyny NW C _{max} zydowudyny ↓ 0,70 (0,49-1,04) Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg na dobę	AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} efawirenu ↓ 0,68 (0,65-0,81) C _{max} efawirenu ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków zwiększa toksyczność i nie prowadzi do poprawy skuteczności w porównaniu do stosowania każdego z tych NNRTI w monoterapii (wyniki badania 2NN, patrz punkt 5.1).
Etrawiryna	Jednoczesne stosowanie etrawiryny i newirapiny może powodować znaczące zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu oraz utratę terapeutycznego działania etrawiryny.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
PI		
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg na dobę 400/100 mg na dobę	<u>Atazanawir/r 300/100 mg:</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C _{min} atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{max} atazanawiru/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanawir/r 400/100 mg</u>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).

	AUC atazanawiru/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C_{min} atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) C_{max} atazanawiru/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (w porównaniu do dawki 300/100 mg bez newirapiny) AUC newirapiny ↑ 1,25 (1,17-1,34) C_{max} newirapiny ↑ 1,32 (1,22-1,43) C_{min} newirapiny ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	AUC darunawiru ↑ 1,24 (0,97-1,57) C_{min} darunawiru ↔ 1,02 (0,79-1,32) C_{max} darunawiru ↑ 1,40 (1,14-1,73) AUC newirapiny ↑ 1,27 (1,12-1,44) C_{min} newirapiny ↑ 1,47 (1,20-1,82) C_{max} newirapiny ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunawir i Viramune można stosować bez modyfikacji dawki.
Fosamprenawir 1 400 mg dwa razy na dobę,	AUC amprenawiru ↓ 0,67 (0,55-0,80) C_{min} amprenawiru ↓ 0,65 (0,49-0,85) C_{max} amprenawiru ↓ 0,75 (0,63-0,89) AUC newirapiny ↑ 1,29 (1,19-1,40) C_{min} newirapiny ↑ 1,34 (1,21-1,49) C_{max} newirapiny ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Viramune, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie podawany z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir/rytonawir 700/100 mg dwa razy na dobę	AUC amprenawiru ↔ 0,89 (0,77-1,03) C_{min} amprenawiru ↓ 0,81 (0,69-0,96) C_{max} amprenawiru ↔ 0,97 (0,85-1,10) AUC newirapiny ↑ 1,14 (1,05-1,24) C_{min} newirapiny ↑ 1,22 (1,10-1,35) C_{max} newirapiny ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenawir/rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania
Lopinawir/rytonawir (kapsułki) 400/100 mg dwa razy na dobę	<u>Dorośli pacjenci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,73 (0,53-0,98) C_{min} lopinawiru ↓ 0,54 (0,28-0,74) C_{max} lopinawiru ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Zalecane jest zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 533/133 mg (4 kapsułki) lub 500/125 mg (5 tabletek z 100/25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune. Nie jest konieczna korekta dawkowania produktu Viramune podawanego równocześnie z lopinawirem.

Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m ² pc.dwa razy na dobę	<u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,78 (0,56-1,09) C _{min} lopinawiru ↓ 0,45 (0,25-0,82) C _{max} lopinawiru ↓ 0,86 (0,64-1,16)	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 300/75 mg/m ² pc. dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zmniejszenia wrażliwości na lopinawir/rytonawir.
Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę	AUC rytonawiru ↔ 0,92 (0,79-1,07) C _{min} rytonawiru ↔ 0,93 (0,76-1,14) C _{max} rytonawiru ↔ 0,93 (0,78-1,07) Newirapina; Jednoczesne podawanie prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Sakwinawir/rytonawir	Dane dostępne w ograniczonym zakresie na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji pomiędzy sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	Sakwinawir/rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego interakcji leków. Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C _{min} o 20%.	Typranawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
INHIBITORY WEJŚCIA		
Enfuwirtyd	Z uwagi na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtydem a newirapiną.	Enfuwirtyd i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku ↔ 1,01 (0,6-1,55) C _{min} marawiroku NW C _{max} marawiroku ↔ 1,54 (0,94-2,52) w porównaniu do kontroli historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.

INHIBITORY INTEGRAZY		
Elwitegrawir/ Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat, inhibitor 3A cytochromu P450 istotnie hamuje aktywność enzymów wątrobowych oraz innych szlaków przemian metabolicznych. Dlatego jednoczesne podawanie może powodować zmiany stężenia kobicystatu i produktu Viramune w osoczu.	Nie zaleca się stosowania produktu Viramune z elwitegrawirem jednocześnie z kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Brak danych klinicznych. Z uwagi na szlak przemian metabolicznych raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	Raltegrawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62-0,76) C_{min} klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30-0,64) C_{max} klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69-0,86) AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16-1,73) C_{min} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68-1,49) C_{max} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21-1,80) AUC newirapiny ↑ 1,26 C_{min} newirapiny ↑ 1,28 C_{max} newirapiny ↑ 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych.	Doszło do istotnego zmniejszenia ekspozycji klarytromycyny i do zwiększenia ekspozycji metabolitu 14-OH. Ponieważ czynny metabolit klarytromycyny wykazuje zmniejszoną aktywność wobec <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , może występować zmieniona ogólna aktywność przeciwko temu drobnoustrojowi chorobotwórczemu. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych w stosunku do klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem zaburzeń czynności wątroby.
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98-1,40) C_{min} ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84-1,37) C_{max} ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09-1,51) AUC metabolitu 25-O-dezacetylorifabutyny ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{min} metabolitu 25-O-dezacetylorifabutyny ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{max} metabolitu 25-O-dezacetylorifabutyny ↑ 1,29 (0,98-1,68) Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych farmakokinetycznych.	Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i produktu Viramune. Ryfabutynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania. Ze względu na znaczną zmienność międzyosobniczą, u niektórych pacjentów może dochodzić do znacznego zwiększenia całkowitego wpływu ryfabutyny na organizm i mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności ryfabutyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.
Ryfampicyna 600 mg na dobę	AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96-1,28) C_{min} ryfampicyny NW	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).

	C_{max} ryfampicyny $\leftrightarrow$ 1,06 (0,91-1,22) AUC newirapiny $\downarrow$ 0,42 C_{min} newirapiny $\downarrow$ 0,32 C_{max} newirapiny $\downarrow$ 0,50 w porównaniu do kontroli historycznych.	Lekarze zamierzający leczyć pacjentów ze współwystępującym zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu Viramune, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfampicyny.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Flukonazol 200 mg na dobę	AUC flukonazolu $\leftrightarrow$ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} flukonazolu $\leftrightarrow$ 0,93 (0,86-1,01) C_{max} flukonazolu $\leftrightarrow$ 0,92 (0,85-0,99) Newirapina: Całkowita ekspozycja: $\uparrow$ 100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na produkt Viramune należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania tych produktów leczniczych i konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.
Itrakonazol 200 mg na dobę	AUC itraconazolu $\downarrow$ 0,39 C_{min} itraconazolu $\downarrow$ 0,13 C_{max} itraconazolu $\downarrow$ 0,62 Newirapina: Nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.	Należy rozważyć korektę dawkowania itraconazolu w przypadku równoczesnego podawania tych dwóch leków.
Ketokonazol 400 mg na dobę	AUC ketokonazolu $\downarrow$ 0,28 (0,20-0,40) C_{min} ketokonazolu NW C_{max} ketokonazolu $\downarrow$ 0,56 (0,42-0,73) Stężenia newirapiny w osoczu: $\uparrow$ 1,15-1,28 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania ketokonazolu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C		
Adefowir	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i adefowiru (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Adefowir nie wpływał na żadne ze wspólnych izoform CYP, o których wiadomo, że biorą udział w metabolizmie leku u ludzi i jest wydalany przez nerki. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Adefowir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.

Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru	Entekawir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Interferony (pegylowany 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY		
Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. C_{min} newirapiny $\uparrow$ 1,07	Cymetydynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Interakcja pomiędzy newirapiną a lekiem przeciwzakrzepowym warfaryną jest złożona, przy czym podczas równoczesnego stosowania tych leków może dochodzić zarówno do wydłużenia, jak i do skrócenia czasu krzepnięcia.	Konieczna jest ścisła obserwacja siły działania przeciwzakrzepowego.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depo (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	AUC DMPA $\leftrightarrow$ C_{min} DMPA $\leftrightarrow$ C_{max} DMPA $\leftrightarrow$ AUC newirapiny $\uparrow$ 1,20 C_{max} newirapiny $\uparrow$ 1,20	Równoczesne stosowanie produktu Viramune nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie DMPA i VIRAMUNE można stosować bez korekty dawkowania.

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

Inne informacje:

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Dostępne obecnie dane dotyczące kobiet ciężarnych nie wskazują na istnienie toksyczności powodującej wady rozwojowe lub działania toksycznego na płód i (lub) noworodka. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Należy zachować ostrożność przepisując newirapinę kobietom w ciąży (patrz punkt 4.4). Ryzyko hepatotoksyczności jest większe u kobiet z liczbą komórek CD4+ powyżej 250/mm³ z wykrywalnym HIV-1 RNA w osoczu (50 lub więcej kopii/ml), należy więc wziąć ten czynnik pod uwagę przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających dowodów potwierdzających, że brak zwiększonego ryzyka toksyczności obserwowany u leczonych wcześniej kobiet rozpoczynających leczenie newirapiną z niewykrywalnym mianem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4+ powyżej 250 komórek/mm³ dotyczy również ciężarnych kobiet. We wszystkich randomizowanych badaniach badających tę kwestię wykluczano kobiety w ciąży, a grupa kobiet ciężarnych była niereprezentatywna zarówno w badaniach kohortowych i metaanalizach.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	granulocytopenia
Niezbyt często	niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka
--------	--

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Badania laboratoryjne

Często	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferaz, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia)
Niezbyt często	zmniejszenie stężenia fosforu we krwi; podwyższone ciśnienie krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Reakcję anafilaktyczną zidentyfikowano w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, lecz nie była ona obserwowana w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstość występowania oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ($n = 2\ 718$).

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

Parametry metaboliczne

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

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

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej 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 przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skóra i tkanki podskórne

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

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

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

Wątroba i drogi żółciowe

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

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje antidotum w przypadku przedawkowania newirapiny. Zanotowano przypadki przedawkowania preparatu Viramune po przyjęciu dawek 800 do 6 000 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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Newirapina jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Newirapina jest niekompetencyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1, jednak nie wykazuje biologicznie znaczącej aktywności hamowania odwrotnej transkryptazy HIV-2 lub eukariotycznych polimeraz DNA α , β , γ i δ .

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniach 293 komórek nerkowych z ludzkiego zarodka mediana wartości EC_{50} (stężenie 50% hamowania) newirapiny wynosiła 63 nM w stosunku do izolowanych linii z grupy M HIV-1 z kładów A, B, C, D, F, G, i H oraz krążących postaci rekombinowanych (ang. circulating recombinant forms – CRF), CRF01_AE, CRF02_AG oraz CRF12_BF. W grupie 2 923 izolowanych klinicznie linii przeważnie z grupy B HIV-1 średnia wartość EC_{50} wynosiła 90 nM. Porównywalne wartości EC_{50} uzyskiwano w badaniu aktywności przeciwwirusowej newirapiny w komórkach jednojądrzastych z

krwi obwodowej, komórkach makrofagów i na linii komórek limfoblastoidalnych. Newirapina nie wykazywała aktywności przeciwwirusowej w stosunku do izolowanych linii z grup O HIV-1 i HIV-2 w hodowli komórkowej.

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

Oporność

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

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

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

Oporność krzyżowa

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

Wyniki badań klinicznych

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

Badanie u pacjentów wcześniej nieleczonych

Badanie 2NN

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

1 216 pacjentów nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi z początkowym mianem w osoczu HIV-1 RNA > 5 000 kopii/ml przypisano do grupy otrzymującej produkt Viramune 400 mg raz na

dobę, Viramune 200 mg dwa razy na dobę, efawirenz 600 mg raz na dobę lub Viramune (400 mg) i efawirenz (800 mg) raz na dobę oraz stawudynę i lamiwudynę przez 48 tygodni.

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

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

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

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

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

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

Trzyletnie badanie w okresie obserwacji 2NN

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

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

Badanie pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie NEFA

Badanie NEFA jest kontrolowanym, prospektywnym i randomizowanym badaniem klinicznym oceniającym opcje terapeutyczne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia oparty na

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

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

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

Okoloporodowe przeniesienie wirusa

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

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

Dzieci i młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w Południowej Afryce potwierdziły, że newirapina w dawkach 4/7 mg/kg mc. oraz 150 mg/m² pc. była dobrze tolerowana i skuteczna w leczeniu przeciwretrowirusowym u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży. Po 48 tygodniu obserwowano znaczącą poprawę pod względem odsetka komórek CD4⁺ w obu leczonych grupach. Ponadto oba schematy dawkowania były skuteczne w zmniejszaniu miana wirusa. W tym 48-tygodniowym badaniu nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania w żadnej z leczonych grup.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie: Newirapina ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym (> 90%) u zdrowych ochotników i dorosłych z zakażeniem wirusem HIV-1. Całkowita biodostępność u 12 zdrowych dorosłych po podaniu pojedynczej dawki wyniosła $93 \pm 9\%$ (średnie SD) dla tabletek 50 mg i $91 \pm 8\%$

dla roztworu doustnego. Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg newirapiny maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) było osiągane po 4 godzinach. W wyniku podania wielokrotnego maksymalne stężenia newirapiny zwiększały się liniowo w zakresie dawek 200 do 400 mg/dobę. Z doniesień literaturowych wynika, że u 20 pacjentów zarażonych HIV po podaniu leku w dawce 200 mg/dobę, stężenie maksymalne newirapiny w stanie równowagi wynosiło $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) i stężenie minimalne $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$), przy wartości AUC $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0-143,5$). Inne publikowane dane potwierdzają te wnioski. Długotrwała skuteczność jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, u których stężenie newirapiny nie jest mniejsze niż $3,5 \mu\text{g/ml}$.

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

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

Wykazano, że newirapina jest induktorem wątrobowych enzymów metabolizujących cytochromu P450. Farmakokinetyka autoindukcji charakteryzuje się w przybliżeniu 1,5-2-krotnym zwiększeniem klirensu newirapiny w czasie terapii prowadzonej od pojedynczej dawki do dawki 200-400 mg/dobę podawanej przez 2-4 tygodnie. Autoindukcja wyraża się także równoczesnym skróceniem okresu półtrwania w fazie eliminacji newirapiny w osoczu z około 45 godzin (pojedyncza dawka) do około 25-30 godzin po wielokrotnym podaniu 200-400 mg/dobę.

Zaburzenia czynności nerek: Przeprowadzono badania porównawcze farmakokinetyki newirapiny po podaniu pojedynczej dawki u 23 pacjentów z łagodnymi ($50 \leq \text{Cl}_{\text{kr}} < 80 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \leq \text{Cl}_{\text{kr}} < 50 \text{ ml/min}$) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{Cl}_{\text{kr}} < 30 \text{ ml/min}$), z uszkodzeniem nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease ESRD) wymagającą dializowania, oraz u 8 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\text{Cl}_{\text{kr}} > 80 \text{ ml/min}$). 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 farmakokinetycznych sugerują, że u pacjentów dializowanych, którzy są leczeni newirapiną, dodatkowe podawanie 200 mg produktu Viramune po każdej dializie pomaga zrównoważyć efekt dializy w odniesieniu do wartości klirensu newirapiny. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest $\geq 20 \text{ ml/min}$ nie jest konieczne dostosowanie dawki newirapiny.

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

łagodnym (n = 17; punktacja wg skali Ishaka 1-2),

umiarkowanym (n = 20; punktacja wg skali Ishaka 3-4)

lub ciężkim (n = 9; punktacja wg skali Ishaka 5-6, grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha A u 8 pacjentów, 1 pacjenta nie dotyczyła klasyfikacji Childa-Pugha)

zwłóknieniem wątroby jako miarą niewydolności tego narządu.

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

Jednak u około 15% pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, minimalne wartości stężenia newirapiny po jej podaniu wynosiły powyżej 9 000 ng/ml (były dwukrotnie większe od zazwyczaj stwierdzanych wartości stężenia minimalnego). Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być poddawani starannej obserwacji pod względem objawów toksyczności wywoływanych przez produkt leczniczy.

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

Płeć oraz pacjenci w podeszłym wieku

W ramach międzynarodowego badania 2NN przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1 077 pacjentów, która obejmowała 391 kobiet. U kobiet stwierdzono o 13,8% mniejszy klirens newirapiny niż u mężczyzn. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie. Ponieważ ani masa ciała, ani wskaźnik masy ciała (BMI) nie wpływały na klirens newirapiny, wpływu płci nie można wyjaśnić wielkością ciała. Farmakokinetyka newirapiny u pacjentów z zakażeniem HIV-1 nie zmienia się w zależności od wieku (zakres: od 19 do 68 lat) ani rasy (czarna, latynoska, kaukaska) pacjenta. Nie prowadzono oddzielnych badań newirapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki newirapiny zostały pozyskane z dwóch głównych źródeł:

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

Farmakokinetyczne dane uzyskane z badań z udziałem 33 pacjentów (w wieku 0,77-13,7 lat) w grupie o zwiększonej częstotliwości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m² pc. BID (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m² pc. QD) powoduje średnie geometryczne lub średnie minimalne stężenia newirapiny pomiędzy 4-6 µg/ml (jak szacowane z danych dotyczących pacjentów dorosłych). Dodatkowo zaobserwowane minimalne stężenia newirapiny były porównywalne pomiędzy dwoma metodami.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, innego niż obserwowane w badaniach klinicznych. W badaniach rakotwórczości newirapina indukowała powstawanie guzów wątroby u szczurów i myszy. Wspomniane wyniki związane są najprawdopodobniej z faktem, iż newirapina jest silnym induktorem enzymów wątrobowych, nie zaś z działaniem genotoksycznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza (w postaci jednowodnej)
Powidon K25
Karboksymetyloskrobia sodowa
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia:

Blistry z folii polichlorek winylu (PVC)/Aluminium. (7 tabletek w bistrze).

Opakownia kartonowe zawierają 2 blistry (14 tabletek).

Opakowanie do leczenia podtrzymującego:

Blistry z folii polichlorek winylu (PVC)/Aluminium. (10 tabletek w blistrze).

Opakowania kartonowe zawierają 6 lub 12 blistrów (60 lub 120 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/001 (60 tabletek)
EU/1/97/055/003 (120 tabletek)
EU/1/97/055/004 (14 tabletek)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała lub prawie biała homogeniczna zawiesina doustna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Pacjenci w wieku 16 lat i starsi

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

Viramune jest również dostępny w postaci tabletek 200 mg, przeznaczonych dla pacjentów w wieku od 16 lat lub dla dzieci starszych, zwłaszcza młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg lub u których wskaźnik BSA wynosi powyżej 1,25 m².

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

Uwagi dotyczące dawkowania

U pacjentów, u których w okresie 14-dniowej fazy wstępnej leczenia dawką 200 mg/dobę (4 mg/kg mc./dobę lub 150 mg/m² pc./dobę u dzieci) stwierdzono wysypkę, nie należy zwiększać dawki produktu Viramune do momentu ustąpienia wysypki. Pojedyncze przypadki wysypki należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.4). Schematu dawkowania produktu Viramune w dawce 200 mg raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Na podstawie wskaźnika BSA z zastosowaniem wzoru Mostellera zalecana dawka doustna dla dzieci w każdym wieku wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 150 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Przeliczenie objętości produktu Viramune w postaci zawiesiny doustnej (50 mg/5 ml) wymaganej dla dzieci, biorąc pod uwagę wskaźnik powierzchni ciała 150 mg/m² pc.:

Wskaźnik BSA (m ² pc.)	Objętość (ml)
0,08-0,25	2,5
0,25-0,42	5
0,42-0,58	7,5
0,58-0,75	10
0,75-0,92	12,5
0,92-1,08	15
1,08-1,25	17,5
1,25+	20

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

Na podstawie masy ciała zalecaną doustną dawką dla dzieci w wieku do 8 lat jest 4 mg/kg mc. jeden

raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dla pacjentów w wieku 8 lat i starszych zalecana dawka to 4 mg/kg mc. jeden raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

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

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

Sposób podawania

Istotne jest, aby pacjent przyjął całą odmierzoną dawkę zawiesiny doustnej Viramune. Może to być dokonane za pomocą strzykawki dozującej. Jeżeli pacjent korzysta z innego sposobu odmierzania leku (np. naczynie dozujące lub łyżeczka do herbaty dla większych dawek), użyte naczynie dozujące należy dokładnie przepłukać wodą i tę wodę również należy podać pacjentowi. Viramune może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby. Największym ryzyko reakcji wątrobowych i skórnych występuje w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. Jednakże ryzyko jakichkolwiek zdarzeń ze strony wątroby utrzymuje się również po tym okresie i powinna być utrzymana kontrola w regularnych odstępach. Płec żeńska i większa liczba limfocytów CD4+ ($> 250/\text{mm}^3$ u dorosłych kobiet i $> 400/\text{mm}^3$ u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących wątroby, jeśli na początku leczenia newirapiną u pacjenta stwierdza się w osoczu RNA wirusa HIV-1 w stężeniu ≥ 50 kopii/ml. Ponieważ w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach zaobserwowano występowanie poważnej i zagrażającej życiu hepatotoksyczności, głównie u pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej. Nie należy rozpoczynać leczenia newirapiną u dorosłych kobiet z liczbą limfocytów CD4+ większą niż 250 komórek/ mm^3 i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4+ większą niż 400 komórek/ mm^3 , u których w osoczu stwierdza się RNA wirusa HIV-1, chyba że korzyści przeważają nad zagrożeniami.

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

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

Reakcje skórne

Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne włącznie z przypadkami śmiertelnymi, występowały u pacjentów leczonych newirapiną, w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia. Należały do nich przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz reakcji nadwrażliwości z wysypką, objawami ogólnymi i wpływem na narządy wewnętrzne. Podczas pierwszych 18 tygodni leczenia należy prowadzić pod intensywnym nadzorem. Pacjentów należy uważnie obserwować w przypadku wystąpienia pojedynczych przypadków wysypki. Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego pojawi się ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne (takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów lub ogólne złe samopoczucie), w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Należy na stałe przerwać podawanie newirapiny u każdego pacjenta, u którego wystąpi reakcja nadwrażliwości (charakteryzująca się wysypką z objawami ogólnymi, oraz wpływem na narządy wewnętrzne, co powoduje zaburzenia, takie jak zapalenie wątroby, eozynofilia, granulocytopenia i zaburzenia czynności nerek), patrz punkt 4.4.

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

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

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

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

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

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

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

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

Reakcje ze strony wątroby

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

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

Zwiększone wartości AspAT lub AlAT więcej niż 2,5-krotnie w stosunku do górnej granicy normy i (lub) przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C w wywiadzie przed zastosowaniem

schematu leczniczego przeciwretrowirusowego zawierającego newirapinę, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony wątroby.

U pacjentów płci żeńskiej i u pacjentów, u których występuje większa liczba limfocytów CD4+ na początku leczenia newirapiną, uprzednio nieleczonych, występuje większe ryzyko działań niepożądanych dotyczących wątroby. Kobiety narażone są na trzykrotnie większe niż mężczyźni ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i większą liczbą limfocytów CD4+ na początku leczenia newirapiną narażeni są na większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeglądach retrospektywnych obejmujących głównie pacjentów z mianem wirusa HIV-1 w osoczu wynoszącym 50 kopii/ml lub więcej, kobiety z liczbą limfocytów CD4+ większą niż 250 komórek/mm³ narażone były na 12-krotnie większe ryzyko objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 250 komórek/mm³ (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4+ większą niż 400 komórek/mm³ (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 400 komórek/mm³). Tego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4+ nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wiremią (tj. mniej niż 50 kopii/ml).

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

Kontrola czynności wątroby

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

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

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

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

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

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

Jeżeli aktywność AspAT lub AlAT jest większa niż 5-krotna wartość górnej granicy normy, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania newirapiny. Jeśli wartości AspAT lub AlAT wrócą do

poziomu początkowego i jeśli u pacjenta nie wystąpią objawy zapalenia wątroby, wysypka, lub inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności narządów, ponowne zastosowanie newirapiny jest w indywidualnych przypadkach możliwe, rozpoczynając od dawki 200 mg na dobę przez 14 dni, a następnie 400 mg na dobę. W takich przypadkach należy częściej kontrolować czynność wątroby. Jeżeli nieprawidłowości w zakresie testów czynności wątroby nawrócą, należy na stałe zrezygnować z podawania newirapiny.

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

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viramune u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Viramune jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha C, patrz punkt 4.3). Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują konieczność zachowania ostrożności podczas podawania newirapiny pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg skali Childa-Pugha).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawani terapii przeciwretrowirusowej są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednocześnie prowadzonego leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy uważnie zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych leków.

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

Pozostałe ostrzeżenia

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

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

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu 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) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w warunkach reaktywacji immunologicznej; zgłaszany czas do ich wystąpienia jest jednak bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

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

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

Nadwrażliwość

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI</i>		
Dydanozyna 100-150 mg dwa razy na dobę	AUC dydanozyny ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} dydanozyny NW C _{max} dydanozyny ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Dydanozynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W mikrosomach wątroby ludzkiej abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę	Nie stwierdzono zmian pozornego klirensu i objętości dystrybucji lamiwudyny, co sugeruje brak działania newirapiny indukującego klirens lamiwudyny.	Lamiwudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} stawudyny NW C _{max} stawudyny ↔ 0,94 (0,86-1,03) Newirapina: stężenia leku okazały się niezmiennione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas równoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmiennione.	Tenofowir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.

	Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.	
Zydowudyna 100-200 mg trzy razy na dobę	AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60-0,96) C_{min} zydowudyny NW C_{max} zydowudyny ↓ 0,70 (0,49-1,04) Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg na dobę	AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66-0,86) C_{min} efawirenu ↓ 0,68 (0,65-0,81) C_{max} efawirenu ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków zwiększa toksyczność i nie prowadzi do poprawy skuteczności w porównaniu do stosowania każdego z tych NNRTI w monoterapii (wyniki badania 2NN, patrz punkt 5.1).
Etrawiryna	Jednoczesne stosowanie etrawiryny i newirapiny może powodować znaczące zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu oraz utratę terapeutycznego działania etrawiryny.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
PI		
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg na dobę 400/100 mg na dobę	<u>Atazanawir/r 300/100 mg:</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C_{min} atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C_{max} atazanawiru/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanawir/r 400/100 mg</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,81 (0,65-1,02) C_{min} atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27-0,60)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).

	$C_{\max}$ atazanawiru/r $\leftrightarrow$ 1,02 (0,85-1,24) (w porównaniu do dawki 300/100 mg bez newirapiny) AUC newirapiny $\uparrow$ 1,25 (1,17-1,34) $C_{\max}$ newirapiny $\uparrow$ 1,32 (1,22-1,43) $C_{\min}$ newirapiny $\uparrow$ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	AUC darunawiru $\uparrow$ 1,24 (0,97-1,57) $C_{\min}$ darunawiru $\leftrightarrow$ 1,02 (0,79-1,32) $C_{\max}$ darunawiru $\uparrow$ 1,40 (1,14-1,73) AUC newirapiny $\uparrow$ 1,27 (1,12-1,44) $C_{\min}$ newirapiny $\uparrow$ 1,47 (1,20-1,82) $C_{\max}$ newirapiny $\uparrow$ 1,18 (1,02-1,37)	Darunawir i Viramune można stosować bez modyfikacji dawki.
Fosamprenawir 1 400 mg dwa razy na dobę,	AUC amprenawiru $\downarrow$ 0,67 (0,55-0,80) $C_{\min}$ amprenawiru $\downarrow$ 0,65 (0,49-0,85) $C_{\max}$ amprenawiru $\downarrow$ 0,75 (0,63-0,89) AUC newirapiny $\uparrow$ 1,29 (1,19-1,40) $C_{\min}$ newirapiny $\uparrow$ 1,34 (1,21-1,49) $C_{\max}$ newirapiny $\uparrow$ 1,25 (1,14-1,37)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Viramune, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie podawany z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir/rytonawir 700/100 mg dwa razy na dobę	AUC amprenawiru $\leftrightarrow$ 0,89 (0,77-1,03) $C_{\min}$ amprenawiru $\downarrow$ 0,81 (0,69-0,96) $C_{\max}$ amprenawiru $\leftrightarrow$ 0,97 (0,85-1,10) AUC newirapiny $\uparrow$ 1,14 (1,05-1,24) $C_{\min}$ newirapiny $\uparrow$ 1,22 (1,10-1,35) $C_{\max}$ newirapiny $\uparrow$ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenawir/rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania
Lopinawir/rytonawir (kapsułki) 400/100 mg dwa razy na dobę	<u>Dorośli pacjenci:</u> AUC lopinawiru $\downarrow$ 0,73 (0,53-0,98) $C_{\min}$ lopinawiru $\downarrow$ 0,54 (0,28-0,74) $C_{\max}$ lopinawiru $\downarrow$ 0,81 (0,62-0,95)	Zalecane jest zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 533/133 mg (4 kapsułki) lub 500/125 mg (5 tabletek z 100/25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune. Nie jest konieczna korekta dawkowania produktu Viramune podawanego równocześnie z lopinawirem.
Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m ² pc. dwa razy na dobę	<u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru $\downarrow$ 0,78 (0,56-1,09) $C_{\min}$ lopinawiru $\downarrow$ 0,45 (0,25-0,82) $C_{\max}$ lopinawiru $\downarrow$ 0,86 (0,64-1,16)	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 300/75 mg/m ² pc. dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem

		zmniejszenia wrażliwości na lopinawir/rytonawir.
Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę	AUC rytonawiru $\leftrightarrow$ 0,92 (0,79-1,07) $C_{\min}$ rytonawiru $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76-1,14) $C_{\max}$ rytonawiru $\leftrightarrow$ 0,93 (0,78-1,07) Newirapina; Jednoczesne podawanie prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Sakwinawir/rytonawir	Dane dostępne w ograniczonym zakresie na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji pomiędzy sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	Sakwinawir/rytonawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego interakcji leków. Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV $C_{\min}$ o 20%.	Typranawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
INHIBITORY WEJŚCIA		
Enfuwirtyd	Z uwagi na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtydem a newirapiną.	Enfuwirtyd i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) $C_{\min}$ marawiroku NW $C_{\max}$ marawiroku $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) w porównaniu do kontroli historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
INHIBITORY INTEGRAZY		
Elwitegrawir/ Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat, inhibitor 3A cytochromu P450 istotnie hamuje aktywność enzymów wątrobowych oraz innych szlaków przemian metabolicznych. Dlatego jednoczesne podawanie może	Nie zaleca się stosowania produktu Viramune z elwitegrawirem jednocześnie z kobicystatem (patrz punkt 4.4).

	powodować zmiany stężenia kobicystatu i produktu Viramune w osoczu.	
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Brak danych klinicznych. Z uwagi na szlak przemian metabolicznych raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	Raltegrawir i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62-0,76) C_{min} klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30-0,64) C_{max} klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69-0,86) AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16-1,73) C_{min} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68-1,49) C_{max} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21-1,80) AUC newirapiny ↑ 1,26 C_{min} newirapiny ↑ 1,28 C_{max} newirapiny ↑ 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych.	Doszło do istotnego zmniejszenia ekspozycji klarytromycyny i do zwiększenia ekspozycji metabolitu 14-OH. Ponieważ czynny metabolit klarytromycyny wykazuje zmniejszoną aktywność wobec <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , może występować zmieniona ogólna aktywność przeciwko temu drobnoustrojowi chorobotwórczemu. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych w stosunku do klarytromycyny, takich jak azytromycyna. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta pod kątem zaburzeń czynności wątroby.
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98-1,40) C_{min} ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84-1,37) C_{max} ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09-1,51) AUC metabolitu 25-O-dezacetyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{min} metabolitu 25-O-dezacetyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{max} metabolitu 25-O-dezacetyloryfabutyny ↑ 1,29 (0,98-1,68) Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych farmakokinetycznych.	Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i produktu Viramune. Ryfabutynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania. Ze względu na znaczną zmienność międzyosobniczą, u niektórych pacjentów może dochodzić do znacznego zwiększenia całkowitego wpływu ryfabutyny na organizm i mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności ryfabutyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.
Ryfampicyna 600 mg na dobę	AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96-1,28) C_{min} ryfampicyny NW C_{max} ryfampicyny ↔ 1,06 (0,91-1,22) AUC newirapiny ↓ 0,42 C_{min} newirapiny ↓ 0,32 C_{max} newirapiny ↓ 0,50	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i produktu Viramune (patrz punkt 4.4). Lekarze zamierzający leczyć pacjentów ze współwystępującym zakażeniem gruźlicą, którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu Viramune, mogą

	w porównaniu do kontroli historycznych.	rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfampicyny.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Flukonazol 200 mg na dobę	AUC flukonazolu ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} flukonazolu ↔ 0,93 (0,86-1,01) C_{max} flukonazolu ↔ 0,92 (0,85-0,99) Newirapina: Całkowita ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na produkt Viramune należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania tych produktów leczniczych i konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.
Itrakonazol 200 mg na dobę	AUC itrakonazolu ↓ 0,39 C_{min} itrakonazolu ↓ 0,13 C_{max} itrakonazolu ↓ 0,62 Newirapina: Nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.	Należy rozważyć korektę dawkowania itrakonazolu w przypadku równoczesnego podawania tych dwóch leków.
Ketokonazol 400 mg na dobę	AUC ketokonazolu ↓ 0,28 (0,20-0,40) C_{min} ketokonazolu NW C_{max} ketokonazolu ↓ 0,56 (0,42-0,73) Stężenia newirapiny w osoczu: ↑ 1,15-1,28 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania ketokonazolu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C		
Adefowir	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i adefowiru (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Adefowir nie wpływał na żadne ze wspólnych izoform CYP, o których wiadomo, że biorą udział w metabolizmie leku u ludzi i jest wydalany przez nerki. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Adefowir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym entekawiru.	Entekawir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.

Interferony (pegylowany 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 Viramune 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.	Rybawirinę i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Telbivudyna	Telbivudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbivudyny.	Telbivudynę i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY		
Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. C_{min} newirapiny $\uparrow$ 1,07	Cymetydynę i Viramune można stosować bez korekty dawkowania.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Interakcja pomiędzy newirapiną a lekiem przeciwzakrzepowym warfaryną jest złożona, przy czym podczas równoczesnego stosowania tych leków może dochodzić zarówno do wydłużenia, jak i do skrócenia czasu krzepnięcia.	Konieczna jest ścisła obserwacja siły działania przeciwzakrzepowego.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depo (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	AUC DMPA $\leftrightarrow$ C_{min} DMPA $\leftrightarrow$ C_{max} DMPA $\leftrightarrow$ AUC newirapiny $\uparrow$ 1,20 C_{max} newirapiny $\uparrow$ 1,20	Równoczesne stosowanie produktu Viramune nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i VIRAMUNE można stosować bez korekty dawkowania.
Etynyloestradiol (EE) 0,035 mg	AUC EE $\downarrow$ 0,80 (0,67-0,97) C_{min} EE NW C_{max} EE $\leftrightarrow$ 0,94 (0,79-1,12)	Nie należy stosować doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących produkt Viramune (patrz punkt 4.4). Nie ustalono właściwych pod względem bezpieczeństwa stosowania i
Noretynndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET $\downarrow$ 0,81 (0,70-0,93) C_{min} NET NW C_{max} NET $\downarrow$ 0,84 (0,73-0,97)	

		skuteczności dawek hormonalnych leków antykoncepcyjnych (w postaciach doustnych lub w innych formach dawkowania) innych niż DMPA w skojarzeniu z produktem Viramune
LEKI PRZECIWBÓŁOWE, OPIOIDY		
Metadon, dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} metadonu NW C _{max} metadonu ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące metadonem, u których rozpoczyna się leczenie produktem Viramune, należy obserwować w celu wykrycia objawów odstawiennych i należy u nich skorygować odpowiednio dawkę metadonu.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Preparaty dziurawca zwyczajnego	Może dochodzić do zmniejszenia stężenia newirapiny w surowicy w wyniku jednoczesnego stosowania ziołowych preparatów dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących produkt leczniczy i (lub) białek transportowych przez dziurawiec.	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ziołowych preparatów zawierających dziurawiec i produktem Viramune (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent stosuje już preparaty dziurawca, należy skontrolować wartości stężenia newirapiny oraz, o ile jest to możliwe, poziom wirusa we krwi i odstawić preparat dziurawca. Po odstawieniu preparatu dziurawca może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne skorygowanie dawki produktu Viramune. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie od zakończenia leczenia preparatami dziurawca.

Inne informacje:

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Dostępne obecnie dane dotyczące kobiet ciężarnych nie wskazują na istnienie toksyczności powodującej wady rozwojowe lub działania toksycznego na płód i (lub) noworodka. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Należy zachować ostrożność przepisując newirapinę kobietom w ciąży (patrz punkt 4.4). Ryzyko hepatotoksyczności

jest większe u kobiet z liczbą komórek CD4+ powyżej 250/mm³, z wykrywalnym stężeniem HIV-1 RNA w osoczu (50 lub więcej kopii/ml), należy więc wziąć ten czynnik pod uwagę przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających dowodów potwierdzających, że brak zwiększonego ryzyka toksyczności obserwowany u leczonych wcześniej kobiet rozpoczynających leczenie newirapiną z niewykrywalnym mianem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4+ powyżej 250 komórek/mm³ dotyczy również ciężarnych kobiet. We wszystkich randomizowanych badaniach badających tę kwestię wykluczano kobiety w ciąży, a liczba kobiet ciężarnych była zaniżona zarówno w badaniach kohortowych, jak i metaanalizach.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	granulocytopenia
Niezbyt często	niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Badania laboratoryjne

Często	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferaz, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych; hipertransaminazemia).
Niezbyt często	zmniejszenie stężenia fosforu we krwi; podwyższone ciśnienie krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Reakcję anafilaktyczną zidentyfikowano w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, lecz nie była ona obserwowana w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstość występowania oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 2 718).

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

Parametry metaboliczne

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

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi zanotowano również następujące objawy: zapalenie trzustki, neuropatię obwodową, małopłytkowość. Te działania niepożądane są najczęściej związane z zastosowaniem innych preparatów przeciwtretowirusowych i mogą występować, gdy newirapina jest stosowana razem z innymi lekami;

jest jednak mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane przez newirapinę. Rzadko opisywano zespoły niewydolności wątroby i nerek.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może 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 przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skóra i tkanki podskórne

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

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

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

Wątroba i drogi żółciowe

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

Dzieci i młodzież

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

W tej populacji zanotowano pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub zespołu Stevensa-Johnsona z martwicą toksyczno-rozplywną naskórka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje antidotum w przypadku przedawkowania newirapiną. Zanotowano przypadki przedawkowania produktu Viramune po przyjęciu dawek 800 do 6 000 mg na dobę przez okres 15 dni. U pacjentów wystąpiły: obrzęki, rumień guzowaty, zmęczenie, gorączka, ból głowy, bezsenność, nudności, nacieki w płucach, wysypka, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zmniejszenie masy ciała. Wszystkie powyższe objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia newirapiną.

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Newirapina jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Newirapina jest niekompetencyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1, jednak nie wykazuje biologicznie znaczącej aktywności hamowania odwrotnej transkryptazy HIV-2 lub eukariotycznych polimeraz DNA α , β , γ i δ .

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniach 293 komórek nerkowych z ludzkiego zarodka mediana wartości EC_{50} (stężenie 50% hamowania) newirapiny wynosiła 63 nM w stosunku do izolowanych linii z grupy M HIV-1 z kładów A, B, C, D, F, G, i H oraz krążących postaci rekombinowanych (ang. circulating recombinant forms – CRF), CRF01_AE, CRF02_AG oraz CRF12_BF. W grupie 2 923 izolowanych klinicznie linii przeważnie z grupy B HIV-1 średnia wartość EC_{50} wynosiła 90 nM. Porównywalne wartości EC_{50} uzyskiwano w badaniu aktywności przeciwwirusowej newirapiny w komórkach jednojądrzastych z krwi obwodowej, komórkach makrofagów i na linii komórek limfoblastoidalnych. Newirapina nie wykazywała aktywności przeciwwirusowej w stosunku do izolowanych linii z grup O HIV-1 i HIV-2 w hodowli komórkowej.

Newirapina w kombinacji z efawirenzem wykazywała silne działanie antagonistyczne *in vitro* w stosunku do anty-HIV-1 (patrz punkt 4.5). Działanie to było addytywne w stosunku do działania antagonistycznego inhibitora proteazy rytonawiru lub do inhibitora fuzji enfuwirtydu. Newirapina wykazywała działanie anty-HIV-1 od addytywnego do synergicznego w kombinacji z inhibitorami proteazy amprenawirem, atazanawirem, indynawirem, lopinawirem, sakwinawirem oraz typranawirem oraz z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): abakawirem, didanozyną,

emtricytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem oraz zydowudyną. Aktywność anty-HIV-1 newirapiny była antagonizowana *in vitro* przez produkt leczniczy anty-HBV adefowir oraz przez produkt leczniczy anty-HCV rybawirynę.

Oporność

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

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

Oporność krzyżowa

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

Wyniki badań klinicznych

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

Badanie u pacjentów wcześniej nieleczonych

Badanie 2NN

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

1 216 pacjentów nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi z początkowym mianem w osoczu HIV-1 RNA $> 5\,000$ kopii/ml przypisano do grupy otrzymującej produkt Viramune 400 mg raz na dobę, Viramune 200 mg dwa razy na dobę, efawirenz 600 mg raz na dobę lub Viramune (400 mg) i efawirenz (800 mg) raz na dobę oraz stawudynę i lamiwudynę przez 48 tygodni.

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

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

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

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

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

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

Trzyletnie badanie w okresie obserwacji 2NN

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

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

Badanie pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie NEFA

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

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

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

Okoloporodowe przeniesienie wirusa

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

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

Dzieci i młodzież

Wyniki 48-tygodniowej analizy badania BI 1100.1368 przeprowadzonego w Południowej Afryce potwierdziły, że newirapina w dawkach 4/7 mg/kg mc. oraz 150 mg/m² pc. była dobrze tolerowana i skuteczna w leczeniu przeciwretrowirusowym u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży. Po 48 tygodniu obserwowano znaczącą poprawę pod względem odsetka komórek CD4+ w obu leczonych grupach. Ponadto oba schematy dawkowania były skuteczne w zmniejszaniu miana wirusa. W tym 48-tygodniowym badaniu nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania w żadnej z leczonych grup.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Dystrybucja: Newirapina ma charakter lipofilowy i jest w zasadzie niejonizowana w fizjologicznym zakresie pH. W następstwie podania dożylnego zdrowym dorosłym, objętość dystrybucji (V_d) newirapiny wyniosła $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, 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% ($\pm$ 5%) stężeń w osoczu; stosunek ten równa się w przybliżeniu frakcji nie związanej z białkami osocza.

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

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

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

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

U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest ≥ 20 ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viramune.

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

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

Pacjenci objęci badaniem otrzymywali leczenie przeciwretrowirusowe obejmujące podawanie produktu Viramune 200 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 6 tygodni przed pobraniem próbek

do badań farmakokinetycznych, przy czym mediana czasu trwania ich leczenia wynosiła 3,4 roku. W badaniu tym nie stwierdzono zmian dystrybucji farmakokinetycznej newirapiny podawanej w dawkach wielokrotnych i jej pięciu utlenionych metabolitów.

Jednak u około 15% pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, minimalne wartości stężenia newirapiny po jej podaniu wynosiły powyżej 9 000 ng/ml (były dwukrotnie większe od zazwyczaj stwierdzanych wartości stężenia minimalnego). Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być poddawani starannej obserwacji pod względem objawów toksyczności wywoływanych przez produkt leczniczy.

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

Płeć i pacjenci w podeszłym wieku

W ramach międzynarodowego badania 2NN przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1 077 pacjentów, która obejmowała 391 kobiet. U kobiet stwierdzono o 13,8% mniejszy klirens newirapiny niż u mężczyzn. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie. Ponieważ ani masa ciała, ani wskaźnik masy ciała (BMI) nie wpływały na klirens newirapiny, wpływu płci nie można wyjaśnić wielkością ciała. Farmakokinetyka newirapiny u pacjentów z zakażeniem HIV-1 nie zmienia się w zależności od wieku (zakres: od 19 do 68 lat) ani rasy (czarna, latynoska, kaukaska) pacjenta. Nie prowadzono oddzielnych badań newirapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

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

Farmakokinetyczne dane uzyskane z badań z udziałem 33 pacjentów (w wieku 0,77-13,7 lat) w grupie o zwiększonej częstotliwości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m² pc. BID (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m² pc. QD) powoduje średnie geometryczne lub średnie minimalne stężenia newirapiny pomiędzy 4-6 µg/ml (jak szacowane z danych dotyczących pacjentów dorosłych). Dodatkowo zaobserwowane minimalne stężenia newirapiny były porównywalne pomiędzy dwoma metodami.

Zbiorcza analiza protokołów 245,356,366,377 i 403 badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) pozwoliła na ocenę dzieci wieku poniżej 3 miesięcy (n = 17) włączonych do badań PACTG. Zaobserwowane stężenie newirapiny w osoczu pozostawało w zakresie jaki występował u dorosłych i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami szczególnie w drugim miesiącu życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z dwuczęściowym zamknięciem utrudniającym dostęp dla dzieci (zewnętrzne z polietylenu, wewnętrzne z polipropylenu), z wyściółką (wkładką) z polietylenu.
Każda butelka zawiera 240 ml zawiesiny doustnej.

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

Instrukcje dotyczące podawania:

Zawiesinę doustną Viramune należy delikatnie wstrząsnąć przed podaniem. Odpowiednią dawkę należy odmierzyć za pomocą strzykawki dozującej. Produkt Viramune zawiesina doustna może być stosowany przez 6 miesięcy po pierwszym otwarciu opakowania.

Usuwanie:

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli

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

Pacjenci przyjmujący produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę:

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież

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

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

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

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

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

Uwagi dotyczące dawkowania

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pierwsze 18 tygodni leczenia newirapiną stanowi okres krytyczny, podczas którego pacjenci wymagają ścisłego nadzoru w celu wykluczenia możliwości wystąpienia ciężkich i mogących stanowić zagrożenie dla życia reakcji skórnych (w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN)) i ciężkiego zapalenia lub niewydolności wątroby. Największe ryzyko 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 powinna być utrzymana kontrola w regularnych odstępach. Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4+ ($> 250/\text{mm}^3$ u dorosłych kobiet i $> 400/\text{mm}^3$ u dorosłych mężczyzn) na początku leczenia newirapiną wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących wątroby, jeśli na początku leczenia newirapiną u pacjenta stwierdza się w osoczu RNA wirusa HIV-1 w stężeniu ≥ 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 $250 \text{ komórek}/\text{mm}^3$ i dorosłych mężczyzn z liczbą limfocytów CD4+ większą niż $400 \text{ komórek}/\text{mm}^3$, u których w osoczu stwierdza się RNA wirusa HIV-1, chyba że korzyści przeważają nad zagrożeniami.

W niektórych przypadkach, uszkodzenie wątroby postępuje mimo przerwania leczenia. Pacjenci u których rozwijają się objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby, ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości muszą przerwać leczenie newirapiną i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. Newirapiny nie wolno ponownie stosować, jeśli po zastosowaniu tego 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.

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

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

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

Pacjenci powinni być poinformowani, że głównym objawem toksyczności newirapiny jest wysypka. Należy im zalecić, by w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek wysypki natychmiast poinformowali o tym lekarza prowadzącego. Większość zmian skórnych związanych z podawaniem newirapiny pojawia się w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. Z tego względu w tym okresie pacjenci muszą być uważnie monitorowani, czy nie występuje u nich wysypka.

Należy pouczyć pacjentów, aby nie rozpoczynali przyjmowania produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu do czasu ustąpienia wysypki, która wystąpiła podczas 14-dniowego okresu wstępnego leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu. Schematu dawkowania produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę nie należy stosować dłużej niż przez 28 dni. Po tym okresie należy podać alternatywny lek, w związku z możliwym ryzykiem niewystarczającej ekspozycji i oporności.

Wszyscy pacjenci, u których wystąpi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszą objawy ogólne, takie jak gorączka, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęki twarzy, bóle mięśni lub stawów, lub ogólne złe samopoczucie, powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego i niezwłocznie poddać się ocenie lekarskiej. U tych pacjentów nie wolno wznawiać 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 wznawiać leczenia tym lekiem (patrz punkt 4.3).

Reakcje ze strony wątroby

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

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

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

Płeć żeńska i większa liczba limfocytów CD4⁺ na początku leczenia newirapiną u pacjentów uprzednio nieleczonych wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby. Retrospektywna analiza połączonych wyników badań klinicznych produktu Viramune tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wykazała, że kobiety były narażone na trzykrotnie

większe od mężczyzn ryzyko wystąpienia objawowych działań niepożądanych dotyczących wątroby, często z towarzyszącą wysypką (5,8% wobec 2,2%), natomiast uprzednio nieleczeni pacjenci obu płci z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i wyższą liczbą limfocytów CD4+ na początku leczenia newirapiną byli narażeni na wyższe ryzyko objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby w przypadku zastosowania newirapiny. W przeważającej mierze pacjenci z wiremią HIV-1 rzędu 50 kopii/ml i wyższą, kobiety z liczbą limfocytów CD4+ przekraczającą 250 komórek/mm³ narażone były na 12-krotnie większe ryzyko wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby aniżeli kobiety z liczbą limfocytów CD4+ poniżej 250 komórek/mm³ (11,0% wobec 0,9%). Zwiększone ryzyko stwierdzono też u mężczyzn z wykrywalnym RNA wirusa HIV-1 w osoczu i liczbą limfocytów CD4+ przekraczającą 400 komórek/mm³ (6,3% wobec 1,2% u mężczyzn z liczbą limfocytów CD4+ poniżej 400 komórek/mm³). Wspomnianego zwiększonego ryzyka działań toksycznych zależnego od liczby limfocytów CD4+ nie stwierdzono u pacjentów z niewykrywalną wiremią (czyli z wiremią poniżej 50 kopii/ml).

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

Kontrola czynności wątroby

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

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

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

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

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

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

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

Jeżeli aktywność AspAT lub AlAT jest większa niż 5-krotna wartość górnej granicy normy, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania newirapiny. Jeśli wartości AspAT lub AlAT wrócą do poziomu początkowego i jeśli u pacjenta nie wystąpią objawy zapalenia wątroby, wysypka, lub inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności narządów, ponowne zastosowanie newirapiny

jest w indywidualnych przypadkach możliwe, rozpoczynając dawkowanie produktu Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni, a następnie Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. W takich przypadkach należy częściej kontrolować czynność wątroby. Jeżeli nieprawidłowości w czynności wątroby nawrócą, należy na stałe zrezygnować z podawania newirapiny.

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

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viramune u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Viramune jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha patrz punkt 4.3). Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują konieczność zachowania ostrożności podczas podawania newirapiny pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg skali Childa-Pugha).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawani skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednocześnie prowadzonego leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się również z odpowiednimi informacjami dotyczącymi zastosowanych produktów leczniczych.

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

Pozostałe ostrzeżenia

Profilaktyka po ekspozycji: u osób nie zakażonych wirusem HIV, lecz przyjmujących wielokrotne dawki produktu Viramune w profilaktyce po ekspozycji, (użycie poza zarejestrowanym wskazaniem), zanotowano ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu. Nie prowadzono specjalnego badania dotyczącego stosowania produktu Viramune w profilaktyce po ekspozycji, w szczególności w aspekcie okresu trwania leczenia. W związku z tym, w takich przypadkach stosowanie leku nie jest zalecane.

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

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby

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

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

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

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w warunkach reaktywacji immunologicznej; zgłaszany czas do ich wystąpienia jest jednak bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

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

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

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI</i>		
Dydanozyna 100-150 mg dwa razy na dobę	AUC dydanozyny ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} dydanozyny NW C _{max} dydanozyny ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Dydanozynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Emtrycytabina	Emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów ludzkiego CYP 450.	Emtrycytabinę i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Abakawir	W mikrosomach wątroby ludzkiej abakawir nie hamował aktywności izoenzymów cytochromu P450.	Abakawir i Viramune można stosować bez zmiany dawkowania.
Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę	Nie stwierdzono zmian pozornego klirensu i objętości dystrybucji lamiwudyny, co sugeruje brak działania newirapiny indukującego klirens lamiwudyny.	Lamiwudynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Stawudyna: 30/40 mg dwa razy na dobę	AUC stawudyny ↔ 0,96 (0,89-1,03) C _{min} stawudyny NW C _{max} stawudyny ↔ 0,94 (0,86-1,03) Newirapina: stężenia leku okazały się niezmiennione w porównaniu do kontroli historycznych.	Stawudynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Tenofowir 300 mg na dobę	Podczas równoczesnego stosowania z newirapiną wartości stężenia tenofowiru w osoczu pozostają niezmiennione.	Tenofowir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.

	Jednoczesne stosowanie tenofowiru nie wpływa na stężenie newirapiny w osoczu.	
Zydowudyna 100-200 mg trzy razy na dobę	AUC zydowudyny ↓ 0,72 (0,60-0,96) C_{min} zydowudyny NW C_{max} zydowudyny ↓ 0,70 (0,49-1,04) Newirapina: Zydowudyna nie wywierała wpływu na farmakokinetykę newirapiny.	Zydowudynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania Leczeniu zydowudyną często towarzyszy granulocytopenia. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie newirapinę i zydowudynę, szczególnie u dzieci i młodzieży, pacjentów przyjmujących większe dawki zydowudyny lub pacjentów z niską rezerwą szpikową, a zwłaszcza u osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia granulocytopenii. U tych pacjentów należy ściśle monitorować parametry hematologiczne.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg na dobę	AUC efawirenu ↓ 0,72 (0,66-0,86) C_{min} efawirenu ↓ 0,68 (0,65-0,81) C_{max} efawirenu ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków zwiększa toksyczność i nie prowadzi do poprawy skuteczności w porównaniu do stosowania każdego z tych NNRTI w monoterapii. (wyniki badania 2NN, patrz punkt 5.1, Viramune o natychmiastowym uwalnianiu).
Etrawiryna	Jednoczesne stosowanie etrawiryny i newirapiny może powodować znaczące zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu oraz utratę terapeutycznego działania etrawiryny.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viramune i NNRTI (patrz punkt 4.4).
PI		
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg na dobę 400/100 mg na dobę	<u>Atazanawir/r 300/100 mg:</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,58 (0,48-0,71) C_{min} atazanawiru/r ↓ 0,28 (0,20-0,40) C_{max} atazanawiru/r ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanawir/r 400/100 mg:</u> AUC atazanawiru/r ↓ 0,81 (0,65-1,02)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).

	$C_{\min}$ atazanawiru/r ↓ 0,41 (0,27-0,60) $C_{\max}$ atazanawiru/r ↔ 1,02 (0,85-1,24) (w porównaniu do dawki 300/100 mg bez newirapiny) AUC newirapiny ↑ 1,25 (1,17-1,34) $C_{\min}$ newirapiny ↑ 1,32 (1,22-1,43) $C_{\max}$ newirapiny ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	AUC darunawiru ↑ 1,24 (0,97-1,57) $C_{\min}$ darunawiru ↔ 1,02 (0,79-1,32) $C_{\max}$ darunawiru ↑ 1,40 (1,14-1,73) AUC newirapiny ↑ 1,27 (1,12-1,44) $C_{\min}$ newirapiny ↑ 1,47 (1,20-1,82) $C_{\max}$ newirapiny ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunawir i Viramune można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fosamprenawir 1 400 mg dwa razy na dobę	AUC amprenawiru ↓ 0,67 (0,55-0,80) $C_{\min}$ amprenawiru ↓ 0,65 (0,49-0,85) $C_{\max}$ amprenawiru ↓ 0,75 (0,63-0,89) AUC newirapiny ↑ 1,29 (1,19-1,40) $C_{\min}$ newirapiny ↑ 1,34 (1,21-1,49) $C_{\max}$ newirapiny ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania fosamprenawiru i produktu Viramune, jeśli fosamprenawir nie jest jednocześnie podawany z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Fosamprenawir/rytonawir 700/100 mg dwa razy na dobę	AUC amprenawiru ↔ 0,89 (0,77-1,03) $C_{\min}$ amprenawiru ↓ 0,81 (0,69-0,96) $C_{\max}$ amprenawiru ↔ 0,97 (0,85-1,10) AUC newirapiny ↑ 1,14 (1,05-1,24) $C_{\min}$ newirapiny ↑ 1,22 (1,10-1,35) $C_{\max}$ newirapiny ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenawir/rytonawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania
Lopinawir/rytonawir (kapsułki) 400/100 mg dwa razy na dobę	<u>Dorośli pacjenci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,73 (0,53-0,98) $C_{\min}$ lopinawiru ↓ 0,54 (0,28-0,74) $C_{\max}$ lopinawiru ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Zalecane jest zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 533/133 mg (4 kapsułki) lub 500/125 mg (5 tabletek z 100/25 mg każda) dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune. Nie jest konieczna korekta dawkowania produktu Viramune jeśli jest podawany równocześnie z lopinawirem.
Lopinawir/rytonawir (zawiesina doustna) 300/75 mg/m ² dwa razy na dobę	<u>Dzieci:</u> AUC lopinawiru ↓ 0,78 (0,56-1,09) $C_{\min}$ lopinawiru ↓ 0,45 (0,25-0,82) $C_{\max}$ lopinawiru ↓ 0,86 (0,64-1,16)	U dzieci należy rozważyć zwiększenie dawki lopinawiru/rytonawiru do 300/75 mg/m ² pc. dwa razy na dobę podczas posiłków w przypadku ich

		stosowania w skojarzeniu z produktem Viramune, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zmniejszenia wrażliwości na lopinawir/rytonawir.
Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę	AUC rytonawiru $\leftrightarrow$ 0,92 (0,79-1,07) C_{min} rytonawiru $\leftrightarrow$ 0,93 (0,76-1,14) C_{max} rytonawiru $\leftrightarrow$ 0,93 (0,78-1,07) Newirapina: Jednoczesne podawanie rytonawiru prowadzi do nieistotnej klinicznie zmiany stężenia rytonawiru lub newirapiny w osoczu.	Rytonawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Sakwinawir/rytonawir	Dane dostępne w ograniczonym zakresie na temat stosowania sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych wzmocnionego rytonawirem nie wskazują na istnienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji między sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem a newirapiną.	Sakwinawir/rytonawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Typranawir/rytonawir 500/200 mg dwa razy na dobę	Nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego interakcji leków. Dane dostępne w ograniczonym zakresie z badania fazy IIa obejmującego pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały nieistotne klinicznie zmniejszenie TPV C_{min} o 20%.	Typranawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
INHIBITORY WEJŚCIA		
Enfuwirtyd	Ze względu na szlak przemian metabolicznych nie powinny występować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne pomiędzy enfuwirtydem a newirapiną.	Enfuwirtyd i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Marawirok 300 mg na dobę	AUC marawiroku $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) C_{min} marawiroku NW C_{max} marawiroku $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) w porównaniu do kontroli historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny; nie powinny występować jakiegokolwiek jego zmiany.	Marawirok i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
INHIBITORY INTEGRAZY		
Elwitegrawir/ Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat, inhibitor 3A cytochromu P450 istotnie hamuje aktywność	Nie zaleca się stosowania produktu Viramune z elwitegrawirem

	enzymów wątrobowych oraz innych szlaków przemian metabolicznych. Dlatego jednoczesne podawanie może powodować zmiany stężenia kobicystatu i produktu Viramune w osoczu.	jednocześnie z kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Brak danych klinicznych. Ze względu na szlak przemian metabolicznych raltegrawiru nie powinny występować interakcje.	Raltegrawir i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↓ 0,69 (0,62-0,76) C_{min} klarytromycyny ↓ 0,44 (0,30-0,64) C_{max} klarytromycyny ↓ 0,77 (0,69-0,86) AUC metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,42 (1,16-1,73) C_{min} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↔ 0 (0,68-1,49) C_{max} metabolitu 14-OH klarytromycyny ↑ 1,47 (1,21-1,80) AUC newirapiny ↑ 1,26 C_{min} newirapiny ↑ 1,28 C_{max} newirapiny ↑ 1,24 w porównaniu do kontroli historycznych.	Doszło do istotnego zmniejszenia ekspozycji klarytromycyny i do zwiększenia ekspozycji metabolitu 14-OH. Ponieważ czynny metabolit klarytromycyny wykazuje zmniejszoną aktywność wobec <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , może występować zmieniona ogólna aktywność 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.
Ryfabutyna 150 lub 300 mg na dobę	AUC ryfabutyny ↑ 1,17 (0,98-1,40) C_{min} ryfabutyny ↔ 1,07 (0,84-1,37) C_{max} ryfabutyny ↑ 1,28 (1,09-1,51) AUC metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,24 (0,84-1,84) C_{min} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,22 (0,86-1,74) C_{max} metabolitu 25-O-dezacyloryfabutyny ↑ 1,29 (0,98-1,68) Donoszono o nieistotnym klinicznie zwiększeniu pozornego klirensu newirapiny (o 9%) w porównaniu do historycznych danych farmakokinetycznych.	Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne ryfabutyny i produktu Viramune. Ryfabutynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania. Ze względu na znaczną zmienność międzyosobniczą, u niektórych pacjentów może dochodzić do znacznego zwiększenia całkowitego wpływu ryfabutyny na organizm i mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności ryfabutyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.
Ryfampicyna 600 mg na dobę	AUC ryfampicyny ↔ 1,11 (0,96-1,28) C_{min} ryfampicyny NW C_{max} ryfampicyny ↔ 1,06 (0,91-1,22)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie ryfampicyny i produktu Viramune (patrz punkt 4.4). Lekarze zamierzający leczyć pacjentów z łagodzącym jednocześnie zakażeniem gruźlicą,

	AUC newirapiny ↓ 0,42 C _{min} newirapiny ↓ 0,32 C _{max} newirapiny ↓ 0,50 w porównaniu do kontroli historycznych.	którzy stosują schemat obejmujący podawanie produktu Viramune, mogą rozważyć zastosowanie zamiast niego ryfampicyny.
LEKI PRZECIWGRIZYBICZE		
Flukonazol 200 mg na dobę	AUC flukonazolu ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} flukonazolu ↔ 0,93 (0,86-1,01) C _{max} flukonazolu ↔ 0,92 (0,85-0,99) Newirapina: ekspozycja: ↑100% w porównaniu do danych historycznych dotyczących podawania newirapiny w monoterapii.	Ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na produkt Viramune należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania tych produktów leczniczych i konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.
Itrakonazol 200 mg na dobę	AUC itrakonazolu ↓ 0,39 C _{min} itrakonazolu ↓ 0,13 C _{max} itrakonazolu ↓ 0,62 Newirapina: Nie stwierdzono istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych newirapiny.	Należy rozważyć zwiększenie dawki itrakonazolu w przypadku równoczesnego podawania tych dwóch leków.
Ketokonazol 400 mg na dobę	AUC ketokonazolu ↓ 0,28 (0,20-0,40) C _{min} ketokonazolu NW C _{max} ketokonazolu ↓ 0,56 (0,42-0,73) Stężenia newirapiny w osoczu: ↑ 1,15-1,28 w porównaniu do kontroli historycznych.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania ketokonazolu i produktu Viramune (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I C		
Adefowir	Wyniki badań <i>in vitro</i> wykazały niewielki antagonizm działania newirapiny i adefowiru (patrz punkt 5.1). Nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych i nie oczekuje się zmniejszenia skuteczności. Adefowir nie wpływał na żadne ze wspólnych izoform CYP, o których wiadomo, że biorą udział w metabolizmie leku u ludzi i jest wydalany przez nerki. Nie oczekuje się wystąpienia żadnych istotnych interakcji między lekami.	Adefowir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Entekawir	Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku	Entekawir i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.

	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 Viramune 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 Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
Telbivudyna	Telbivudyna nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między lekami w związku ze szlakiem metabolicznym telbivudyny	Telbivudynę i Viramune można jednocześnie stosować bez modyfikacji dawkowania.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAŚ ŻOŁĄDKOWY		
Cymetydyna	Cymetydyna: Nie obserwuje się istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. C_{min} newirapiny $\uparrow$ 1,07	Cymetydynę i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Interakcja pomiędzy newirapiną a lekiem przeciwzakrzepowym warfaryną jest złożona, przy czym podczas równoczesnego stosowania tych leków może dochodzić zarówno do wydłużenia, jak i do skrócenia czasu krzepnięcia.	Konieczna jest ścisła obserwacja siły działania przeciwzakrzepowego.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Octan medroksyprogesteronu w postaci depo (DMPA) 150 mg co 3 miesiące	AUC DMPA $\leftrightarrow$ C_{min} DMPA $\leftrightarrow$ C_{max} DMPA $\leftrightarrow$ AUC newirapiny $\uparrow$ 1,20 C_{max} newirapiny $\uparrow$ 1,20	Równoczesne stosowanie produktu Viramune nie powodowało zmian działania DMPA hamującego jajczkowanie. DMPA i Viramune można stosować jednocześnie bez korekty dawkowania.
Etynyloestradiol (EE) 0,035 mg	AUC EE $\downarrow$ 0,80 (0,67-0,97) C_{min} EE NW C_{max} EE $\leftrightarrow$ 0,94 (0,79-1,12)	Nie należy stosować doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji u kobiet otrzymujących produkt Viramune (patrz punkt 4.4). Nie ustalono
Noretynndron (NET) 1,0 mg na dobę	AUC NET $\downarrow$ 0,81 (0,70-0,93) C_{min} NET NW C_{max} NET $\downarrow$ 0,84 (0,73-0,97)	

		właściwych pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek hormonalnych leków antykoncepcyjnych (w postaciach doustnych lub w innych postaciach dawkowania) innych niż DMPA w skojarzeniu z produktem Viramune.
LEKI PRZECIWBÓŁOWE, OPIOIDY		
Metadon, dawkowanie indywidualne u każdego pacjenta	AUC metadonu ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} metadonu NW C _{max} metadonu ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące metadonem, u których rozpoczyna się leczenie produktem Viramune, należy obserwować w celu wykrycia objawów odstawiennych i należy u nich skorygować odpowiednio dawkę metadonu.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Preparaty dziurawca zwyczajnego	Może dochodzić do zmniejszenia stężenia newirapiny w surowicy w wyniku jednoczesnego stosowania ziołowych preparatów dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). Wiąże się to z indukcją enzymów metabolizujących lek i (lub) białek transportowych przez dziurawiec.	Nie wolno jednocześnie stosować ziołowych preparatów zawierających dziurawiec i produktu Viramune (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent stosuje już preparaty dziurawca, należy skontrolować wartości stężenia newirapiny oraz, o ile jest to możliwe, poziom wirusa we krwi i odstawić preparat dziurawca. Po odstawieniu preparatu dziurawca może dojść do zwiększenia stężenia newirapiny. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu Viramune. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie od zakończenia leczenia preparatami dziurawca.

Inne informacje:

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Dostępne obecnie dane dotyczące kobiet ciężarnych nie wskazują na istnienie toksyczności powodującej wady rozwojowe lub działania toksycznego na płód i (lub) noworodka. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. W badaniach wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono działania teratogennego (patrz

punkt 5.3). Brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Należy zachować ostrożność przepisując newirapinę kobietom w ciąży (patrz punkt 4.4). Ryzyko hepatotoksyczności jest większe u kobiet z liczbą komórek CD4+ powyżej 250/mm³ z wykrywalnym HIV-1 RNA w osoczu (50 lub więcej kopii/ml), należy więc wziąć ten czynnik pod uwagę przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających dowodów potwierdzających, że brak zwiększonego ryzyka toksyczności obserwowany u leczonych wcześniej kobiet rozpoczynających leczenie newirapiną z niewykrywalnym poziomem wirusa (poniżej 50 kopii/ml HIV-1 w osoczu) oraz liczbą komórek CD4+ powyżej 250 komórek/mm³ dotyczy również ciężarnych kobiet. We wszystkich randomizowanych badaniach badających tę kwestię wykluczano kobiety w ciąży, a grupa kobiet ciężarnych była niereprezentatywna zarówno w badaniach kohortowych i metaanalizach.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

Tabularyczne podsumowanie działań niepożądanych

Zanotowano następujące działania niepożądane, które mogą być związane ze stosowaniem produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Częstości podane poniżej opierają się na surowych współczynnikach występowania działań niepożądanych obserwowanych w grupach pacjentów przyjmujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu (okres wstępny, Tabela 1) oraz produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu (faza randomizacji/ faza leczenia podtrzymującego, Tabela 2) w badaniu klinicznym 1100.1486 z udziałem 1 068 pacjentów otrzymujących produkt Viramune oprócz leczenia podstawowego tenofowirem z emtrycytabiną.

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

Tabela 1: Faza wstępna leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często granulocytopenia

Rzadko niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ból brzucha, nudności, biegunka

Niezbyt często wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka (6,7%)

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często ból stawów, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, gorączka

Badania diagnostyczne

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

Tabela 2: Faza leczenia podtrzymującego produktem Viramune o przedłużonym uwalnianiu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często niedokrwistość, granulocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka (5,7%)

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często ból stawów, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie

Niezbyt często gorączka

Badania diagnostyczne

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W badaniu klinicznym 1100.1486 nie zaobserwowano przypadków granulocytopenii, reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, reakcji anafilaktycznej, żółtaczki, piorunującego zapalenia wątroby (które może prowadzić do zgonu), pokrzywki, zmniejszenia stężenia fosforu we krwi i podwyższonego ciśnienia krwi podczas fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, dlatego kategorię częstości występowania tych działań oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną o natychmiastowym uwalnianiu podczas fazy wstępnej randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego 1100.1486 (n = 1 068).

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) czasem powodującej zgon), obrzęku naczynioruchowego, zmniejszonego stężenia fosforu we krwi i podwyższonego ciśnienia krwi podczas fazy leczenia podtrzymującego z zastosowaniem produktu Viramune w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dlatego kategorię częstości występowania tych działań oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych uwzględniających całkowitą liczbę pacjentów leczonych newirapiną o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy leczenia podtrzymującego, w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym 1100.1486 (n = 505).

Parametry metaboliczne

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

W przypadku zastosowania newirapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące działania niepożądane: zapalenie trzustki, neuropatię obwodową, małopłytkowość. Te działania niepożądane są najczęściej związane z zastosowaniem innych

produktów przeciwretrowirusowych i mogą występować, gdy newirapina jest stosowana razem z innymi lekami; jest jednak mało prawdopodobne, aby działania niepożądane mogły być wywoływane przez newirapinę. Rzadko opisywano zespoły niewydolności wątroby i nerek.

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

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

Skóra i tkanki podskórne

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

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

W badaniu 1100.1486 (VERxVE) pacjenci nieleczeni wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi otrzymywali dawkę produktu Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni fazy wstępnej (n = 1 068), a następnie byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycyabinę jako leczenie podstawowe. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania obejmują wszystkich pacjentów obserwowanych aż do ukończenia przez ostatniego pacjenta 144-tygodniowego okresu badania. Obejmują one także pacjentów obserwowanych po 144. tygodniu w otwartej fazie będącej przedłużeniem badania (do której przystąpić mogli pacjenci z obu grup leczenia, którzy ukończyli 144-tygodniową zaślepioną fazę badania). Ciężka lub zagrażająca życiu wysypka, uznana za związaną z leczeniem newirapiną występowała u 1,1% pacjentów podczas fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz u odpowiednio 1,4% i 0,2% pacjentów otrzymujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz Viramune o przedłużonym uwalnianiu w randomizowanej fazie badania. Podczas randomizowanej fazy tego badania nie zgłoszono żadnych zagrażających życiu (4. stopnia) przypadków wysypki uznanych za związane z produktem Viramune. W badaniu zgłoszono sześć przypadków zespołu Stevensa-Johnsona: wszystkie (z wyjątkiem jednego) wystąpiły w ciągu pierwszych 30 dni leczenia newirapiną.

W badaniu 1100.1526 (TRANxITION) pacjenci otrzymujący produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę przez co najmniej 18 tygodni byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na

dobę (n = 295) lub kontynuowali leczenie produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu (n = 148). W tym badaniu nie obserwowano wysypki 3. lub 4. stopnia w żadnej z leczonych grup.

Wątroba i drogi żółciowe

Najczęściej obserwowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby, w tym AlAT, AspAT, GGTP, bilirubiny całkowitej i fosfatazy zasadowej. Najczęściej pojawiało się bezobjawowo przebiegające zwiększenie aktywności GGTP. Zanotowano przypadki 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 produktu Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni fazy wstępnej, a następnie byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycyabinę jako leczenie podstawowe. Do badania włączano pacjentów z liczbą CD4+ < 250 komórek/mm³ u kobiet oraz < 400 komórek/mm³ u mężczyzn. Dane o potencjalnych objawach dotyczących wątroby w tym badaniu zbierano prospektywnie. Dane o bezpieczeństwie stosowania obejmują wszystkie wizyty pacjentów aż do ukończenia przez ostatniego pacjenta 144 tygodnia badania. Częstość występowania objawowych epizodów dotyczących wątroby podczas fazy wstępnej leczenia produktem Viramune o natychmiastowym uwalnianiu wyniosła 0,5%. Po fazie wstępnej, częstość objawowych epizodów dotyczących wątroby wynosiła 2,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu oraz 1,6% w grupie pacjentów otrzymujących produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu. Ogółem częstość występowania objawowych epizodów dotyczących wątroby u mężczyzn i kobiet włączonych do badania VERxVE była porównywalna.

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania newirapiny. Zanotowano przypadki przedawkowania produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu po przyjęciu dawek 800 do 6 000 mg na dobę przez okres 15 dni. U pacjentów wystąpiły: obrzęki, rumień guzowaty, zmęczenie,

gorączka, ból głowy, bezsenność, nudności, nacieki w płucach, wysypka, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz i zmniejszenie masy ciała. Wszystkie powyższe objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia newirapiną.

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Newirapina jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Newirapina jest niekompetencyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1, jednak nie wykazuje biologicznie znaczącej aktywności hamowania odwrotnej transkryptazy HIV-2 lub eukariotycznych polimeraz DNA α , β , γ i δ .

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniach 293 komórek nerkowych z ludzkiego zarodka mediana wartości EC_{50} (stężenie 50% hamowania) newirapiny wynosiła 63 nM w stosunku do izolowanych linii z grupy M HIV-1 z kładów A, B, C, D, F, G, i H oraz krążących postaci rekombinowanych (ang. circulating recombinant forms – CRF), CRF01_AE, CRF02_AG oraz CRF12_BF. W grupie 2 923 izolowanych klinicznie linii przeważnie z grupy B HIV-1 średnia wartość EC_{50} wynosiła 90 nM. Porównywalne wartości EC_{50} uzyskiwano w badaniu aktywności przeciwwirusowej newirapiny w komórkach jednojądrzastych z krwi obwodowej, komórkach makrofagów i na linii komórek limfoblastoidalnych. Newirapina nie wykazywała aktywności przeciwwirusowej w stosunku do izolowanych linii z grup O HIV-1 i HIV-2 w hodowli komórkowej.

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

Oporność

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

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

Analiza genotypowa wirusa izolowanego od pacjentów nieleczonych wcześniej lekami 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 wirerii podczas badania. Analiza tych próbek pobranych od pacjentów otrzymujących produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub Viramune o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem i emtrycytabiną wykazała, że wyizolowane wirusy uzyskane z materiału pobranego od 50 pacjentów zawierały odporne mutacje występujące w przypadku schematów leczenia zawierających newirapinę. Spośród tych 50 pacjentów, u 28 rozwinęła się oporność na efawirenz, a u 39 oporność na etrawirynę (najczęściej występująca mutacja oporności to Y181C). Nie występowały różnice w zależności od przyjmowanej postaci leku (postać o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę lub postać o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę).

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

Oporność krzyżowa

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

Wyniki badań klinicznych

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

Badania kliniczne tabletek o przedłużonym uwalnianiu

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

Pacjenci nieleczeni

VERxVE (badanie 1100.1486) to badanie kliniczne III fazy, w którym pacjenci wcześniej nieleczeni otrzymywali preparat Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę przez 14 dni, a następnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej Viramune 200 o natychmiastowym

uwalnianiu dwa razy na dobę lub produkt Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali tenofowir + emtrycyabinę jako leczenie podstawowe. Randomizację stratyfikowano według skriningu poziomu RNA HIV-1 ($\leq 100\,000$ kopii/ml oraz $> 100\,000$ kopii/ml). Wybrane charakterystyki demograficzne oraz wyjściowej choroby przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowa choroby w badaniu 1100.1486

	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu n = 508*	Viramune o przedłużonym uwalnianiu n = 505
Płeć		
- Mężczyzna	85%	85%
- Kobieta	15%	15%
Rasa		
- Biała	74%	77%
- Czarna	22%	19%
- Azjatycka	3%	3%
- Inna**	1%	2%
Region		
- Ameryka Północna	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Ameryka Łacińska	10%	12%
- Afryka	11%	10%
Początkowe stężenie HIV-1 RNA ($\log_{10}$ kopii/ml)		
- Średnia (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\,000$	66%	67%
- $> 100\,000$	34%	33%
Początkowa liczba CD4+ (komórki/mm³)		
- Średnia (SD)	228 (86)	230 (81)
Podtyp HIV-1		
- B	71%	75%
- nie-B	29%	24%

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

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

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

Tabela 2: Wyniki badania 1100.1486* po 48 tygodniach

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

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

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

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

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

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

	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie /liczba ogółem (%)		Różnica w % (95% CI)
	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu	Viramune o przedłużonym uwalnianiu	
Wartości początkowej wirerii HIV-1 (kopii/ml)			
- ≤ 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 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

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

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

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

Lipidy, zmiany w stosunku do wartości początkowych

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

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

	Viramune o natychmiastowym uwalnianiu			Viramune o przedłużonym uwalnianiu		
	Wartość początkowa (średnia) n = 503	48. tydzień (średnia) n = 407	Zmiana procentowa a* n = 406	Wartość początkowa (średnia) n = 505	48. tydzień (średnia) n = 419	Zmiana procentowa a* 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/HD L	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trójglicerydy (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

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

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

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

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

Dzieci młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Właściwości farmakokinetyczne newirapiny zostały zbadane po podaniu dawki pojedynczej (badanie 1100.1485) produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu u 17 zdrowych ochotników. Biodostępność względna newirapiny po podaniu w postaci jednej tabletki Viramune 400 mg o

przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do dwóch tabletek Viramune 200 mg o natychmiastowym uwalnianiu, wynosiła około 75%. Średnie maksymalne stężenie newirapiny w osoczu wynosiło 2 060 ng/ml mierzone po średnim czasie 24,5 godziny po podaniu produktu Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Właściwości farmakokinetyczne produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu zostały zbadane również w badaniu właściwości farmakokinetycznych po podaniu wielokrotnym (badanie 1100.1489) u 24 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, u których leczenie zmieniono z przewlekłego podawania produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu na produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu. $AUC_{0-24,ss}$ oraz $C_{min,ss}$ newirapiny mierzone po 19 dniach podawania na czczo produktu Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wynosiły odpowiednio około 80% i 90% $AUC_{0-24,ss}$ oraz $C_{min,ss}$ mierzonych po podawaniu pacjentom produktu Viramune 200 mg tabletki o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę. Średnia geometryczna $C_{min,ss}$ newirapiny wynosiła 2 770 ng/ml.

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

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

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

Metabolizm i eliminacja: Badania *in vivo* u ludzi i *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały intensywną biotransformację newirapiny przy udziale cytochromu P450 (utlenianie), w wyniku której powstawało kilka metabolitów hydroksylowanych. Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej sugerują, że w oksydacyjnym metabolizmie newirapiny biorą głównie udział izoenzymy cytochromu P450 z grupy CYP3A, choć i inne izoenzymy mogą odgrywać drugorzędną rolę. W badaniach oceniających zależność wydalania od masy ciała u ośmiu zdrowych ochotników - mężczyzn otrzymujących newirapinę w dawce 200 mg dwa razy na dobę do uzyskania stanu równowagi, a następnie pojedynczą dawkę 50 mg C_{14} -newirapiny, wykryto około $91,4 \pm 10,5\%$ znakowanej radioaktywnie dawki, z czego $81,3 \pm 11,1\%$ odzyskano w moczu, stanowiącym główną drogę wydalania w porównaniu z $10,1 \pm 1,5\%$ w kale. Ponad 80% radioaktywności stwierdzanej w moczu pochodziło z produktów sprzęgania hydroksylowanych metabolitów z kwasem glukuronowym. Tak więc metabolizm z udziałem cytochromu P450, sprzęganie z kwasem glukuronowym i wydalanie z moczem glukuronidów stanowią główną drogę biotransformacji i eliminacji newirapiny u ludzi. Jedynie mała frakcja ($< 5\%$) radioaktywności w moczu (co odpowiada $< 3\%$ dawki całkowitej) pochodzi od związku macierzystego. Zatem wydalanie przez nerki odgrywa niewielką rolę w eliminacji związku macierzystego. Wykazano, że newirapina jest induktorem wątrobowych enzymów metabolizujących cytochromu P450. Farmakokinetyka autoindukcji charakteryzuje się w przybliżeniu 1,5-2-krotnym zwiększeniem klirensu newirapiny w czasie terapii prowadzonej od pojedynczej dawki do dawki 200-400 mg/dobę podawanej przez 2-4 tygodnie.

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

Zaburzenia czynności nerek: Przeprowadzono badania porównawcze farmakokinetyki newirapiny o natychmiastowym uwalnianiu po podaniu pojedynczej dawki u 23 pacjentów z łagodnymi ($50 \leq Cl_{kr} < 80$ ml/min), umiarkowanymi ($30 \leq Cl_{kr} < 50$ ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min), z uszkodzeniem nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease ESRD) wymagającą dializowania, oraz u 8 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($Cl_{kr} > 80$ ml/min). Parametry farmakokinetyczne newirapiny nie zmieniły się w sposób istotny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi). Jednakże u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagającą dializowania, zanotowano zmniejszenie wartości AUC newirapiny o 43,5% w czasie tygodniowego stosowania. Wystąpiło też nagromadzenie hydroksylowych metabolitów newirapiny w osoczu krwi. Wyniki badań sugerują, że u dorosłych pacjentów dializowanych, którzy są leczeni newirapiną, dodatkowe podawanie 200 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu po każdej dializie pomaga zrównoważyć efekt dializy w odniesieniu do wartości klirensu newirapiny. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest ≥ 20 ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki newirapiny. U dzieci i młodzieży z zaburzoną czynnością nerek poddawanych dializie, zaleca się po każdej dializie podanie dodatkowej dawki produktu Viramune zawiesina doustna lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadającej 50% zalecanej dawki dobowej produktu Viramune zawiesina doustna lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, która zrównoważy wpływ dializy na klirens newirapiny. Produktu Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, należy stosować produkt Viramune o natychmiastowym uwalnianiu.

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

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

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

Jednak u około 15% pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, minimalne wartości stężenia newirapiny po jej podaniu wynosiły powyżej 9 000 ng/ml (były dwukrotnie większe od zazwyczaj stwierdzanych wartości stężenia minimalnego). Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni być poddawani starannej obserwacji w celu wykrycia objawów toksyczności wywoływanych przez produkt leczniczy.

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

Płeć

W ramach międzynarodowego badania 2NN z zastosowaniem produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej w podgrupie 1 077 pacjentów, w tym 391 kobiet. U kobiet stwierdzono o 13,8% mniejszy klirens newirapiny niż u mężczyzn. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie. Ponieważ ani masa ciała, ani wskaźnik masy ciała (BMI) nie wpływały na klirens newirapiny, wpływu płci nie można wyjaśnić wielkością ciała.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

Farmakokinetyczne dane uzyskane z badań z udziałem 33 pacjentów (w wieku 0,77-13,7 lat) w grupie o zwiększonej częstotliwości pobierania próbek wykazały zwiększenie klirensu newirapiny wraz z wiekiem w sposób zgodny ze zwiększeniem powierzchni ciała. Dawkowanie newirapiny 150 mg/m² pc. dwa razy na dobę (po dwutygodniowej przerwie 150 mg/m² pc. raz na dobę) powoduje średnie geometryczne lub średnie minimalne stężenia newirapiny pomiędzy 4-6 µg/ml (jak szacowane z danych dotyczących pacjentów dorosłych). Dodatkowo zaobserwowane minimalne stężenia newirapiny były porównywalne pomiędzy dwoma metodami.

Zbiorcza analiza protokołów 245, 356, 366, 377 i 403 badania klinicznego PACTG (ang. Paediatric AIDS Clinical Trials Group) pozwoliła na ocenę dzieci wieku poniżej 3 miesięcy ($n = 17$) włączonych do badań PACTG. Zaobserwowane stężenie newirapiny w osoczu pozostawało w zakresie jaki występował u dorosłych i w grupie dzieci po ponownym podaniu, ale było bardziej zmienne pomiędzy pacjentami szczególnie w drugim miesiącu życia.

Właściwości farmakokinetyczne produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu oceniano w badaniu 1100.1518. 85 pacjentów (w wieku 3 do < 18 lat) przyjmowało dawki produktu Viramune o natychmiastowym uwalnianiu, dostosowane w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała przez co najmniej 18 tygodni, a następnie leczenie zmieniano na produkt Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu (2 × 100 mg, 3 × 100 mg lub 1 × 400 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 10 dni. Obserwowane średnie geometryczne stosunków produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu do Viramune o natychmiastowym uwalnianiu wynosiły ~90% dla $C_{min,ss}$ oraz AUC_{ss} przy 90% przedziale ufności wynoszącym 80%-125%; stosunek w przypadku $C_{max,ss}$ był niższy i zgodny z postacią dawkowania o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Średnie geometryczne minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym produktu Viramune o przedłużonym uwalnianiu wynosiły 3 880 ng/ml, 3 310 ng/ml oraz 5 350 ng/ml odpowiednio w grupach wiekowych 3 do < 6 lat, 6 do < 12 lat oraz 12 do < 18 lat. Ogółem ekspozycja u dzieci była

podobna do obserwowanej u dorosłych otrzymujących produkt Viramune o przedłużonym uwalnianiu w badaniu 1100.1486.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, innego niż obserwowane w badaniach klinicznych. W badaniach rakotwórczości newirapina indukowała powstawanie guzów wątroby u szczurów i myszy. Wspomniane wyniki związane są najprawdopodobniej z faktem, iż newirapina jest silnym induktorem enzymów wątrobowych, nie zaś z działaniem genotoksycznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 2 miesięcy po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie do terapii podtrzymującej:

Blistry z folii polichlorek winylu (PVC)/Aluminium.

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

lub

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

Butelki zawierają 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/007 (30 tabletek, butelka)
EU/1/97/055/008 (30 tabletek, blister)
EU/1/97/055/009 (90 tabletek, blister)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Viramune 200 mg Tabletki

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecja

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna oraz Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramune 200 mg tabletki
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 200 mg newirapiny (w postaci bezwodnej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek
120 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/001 [60 tabletek]
EU/1/97/055/003 [120 tabletek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Viramune 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 200 mg tabletki
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg newirapiny (w postaci bezwodnej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia: 14 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Viramune 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramine 200 mg tabletki
newirapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: w tym sacharoza, sorbitol, parahydroksybenzoestan metylu, parahydroksybenzoestan propylu (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

240 ml zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Wstrząsnąć delikatnie przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Zużyć w ciągu 6 miesięcy po otwarciu butelki

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Viramune 50 mg/5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: w tym sacharoza, sorbitol, parahydroksybenzoesan metylu, parahydroksybenzoesan propylu (szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

240 ml zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Wstrząsnąć delikatnie przed użyciem

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Zużyć w ciągu 6 miesięcy po otwarciu butelki

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (szczegółowe informacje, patrz ulotka)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Przyjmować raz na dobę

Tabletki połykać w całości, nie przeżuwać, nie dzielić, nie kruszyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Produkt należy zużyć w ciągu 2 miesięcy po pierwszym otwarciu

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Przyjmować raz na dobę

Tabletki połykać w całości, nie przeżuwać, nie dzielić, nie kruszyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Produkt należy zużyć w ciągu 2 miesięcy po pierwszym otwarciu

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
newirapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (szczegółowe informacje, patrz ulotka)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Przyjmować raz na dobę

Tabletki połykać w całości, nie przeżuwać, nie dzielić, nie kruszyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/055/008 [30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu]
EU/1/97/055/009 [90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
newirapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Viramune 200 mg tabletki newirapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viramune i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viramune
3. Jak przyjmować lek Viramune
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viramune
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Viramune i w jakim celu się go stosuje

Lek Viramune należy do grupy leków nazywanych przeciwretrowirusowymi i stosowany jest w leczeniu zakażeń wirusem nabytego braku odporności (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1).

Substancją czynną leku jest newirapina. Newirapina należy do grupy leków przeciwko wirusowi HIV, zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Odwrotna transkryptaza jest enzymem potrzebnym wirusowi HIV do namnażania się. Newirapina hamuje działanie odwrotnej transkryptazy. Poprzez zatrzymanie działania odwrotnej transkryptazy lek Viramune pomaga kontrolować zakażenie wirusem HIV-1.

Lek Viramune jest wskazany w leczeniu osób zakażonych wirusem HIV-1: dorosłych, młodzieży i dzieci bez względu na wiek. Lek Viramune należy koniecznie przyjmować jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz określi, które leki są najlepsze dla pacjenta.

Jeśli lek Viramune przepisano dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje zawarte w tej ulotce są adresowane do dziecka (w takim przypadku słowo „pacjent” należy rozumieć jako „dziecko”).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viramune

Kiedy nie przyjmować leku Viramune

- jeśli pacjent ma uczulenie na newirapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Viramune z powodu:
 - ciężkiej wysypki skórnej
 - wysypki skórnej lub innych objawów, takich jak:
 - gorączka
 - powstawanie pęcherzy
 - opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
 - zapalenie oka

- obrzęk twarzy
- obrzęk uogólniony
- duszność
- ból mięśni lub stawów
- ogólnie złe samopoczucie
- ból brzucha
- reakcje nadwrażliwości (alergiczne)
- zapalenie wątroby
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Viramune z powodu zmian czynności wątroby
- jeśli pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Ten produkt ziołowy może spowodować utratę skuteczności leku Viramune.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viramune należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Podczas pierwszych 18 tygodni stosowania leku Viramune bardzo istotne jest, aby pacjent lub lekarz prowadzący zwracał uwagę na objawy ze strony wątroby lub reakcje skórne, ponieważ mogą być one ciężkie lub nawet mogą zagrażać życiu. Największe ryzyko wystąpienia takich reakcji istnieje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub nadwrażliwości (reakcji alergicznych mogących wystąpić w postaci wysypki), której towarzyszą inne działania niepożądane, takie jak:

- gorączka,
- powstawanie pęcherzy na skórze,
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej,
- stany zapalne oczu,
- obrzęk twarzy,
- obrzęki uogólnione,
- duszność,
- bóle mięśni lub stawów,
- ogólnie złe samopoczucie,
- lub bóle brzucha

NALEŻY PRZERWAĆ PRZYJMOWANIE LEKU VIRAMUNE I NIEZWŁOCZNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W przypadku wystąpienia kiedykolwiek łagodnych objawów wysypki bez innych reakcji, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku Viramune.

W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu,
- uczucie mdłości (nudności),
- wymioty,
- żółcenie skóry (żółtaczka),
- bóle brzucha

należy przerwać stosowanie leku Viramune i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji ze strony wątroby, reakcji skórnych lub nadwrażliwości w trakcie stosowania leku Viramune, NIGDY NIE PRZYJMOWAĆ leku Viramune ponownie bez porozumienia z lekarzem.

Należy stosować dawkę leku Viramune zgodnie z zaleceniami lekarza. Jest to szczególnie ważne w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (więcej informacji, patrz punkt „*Jak przyjmować lek Viramune*”).

Następujący pacjenci są w grupie zwiększonego ryzyka problemów z wątrobą:

- kobiety
- pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C
- pacjenci z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych
- pacjenci nieleczeni ze zwiększoną liczbą komórek CD4+ w czasie rozpoczynania stosowania leku Viramune (u kobiet więcej niż 250 komórek/mm³, u mężczyzn więcej niż 400 komórek/mm³)
- lečení wcześniej pacjenci z wykrywalnym poziomem HIV-1 w osoczu i zwiększoną liczbą komórek CD4+ po rozpoczęciu stosowania leku Viramune (więcej niż 250 komórek/mm³ u kobiet, więcej niż 400 komórek/mm³ u mężczyzn)

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne (choroby wskazujące na AIDS), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w zakażeniu HIV, mogą również wystąpić zaburzenia autoimmunologiczne (stan, w którym układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów infekcji lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie zaczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy bezzwłocznie zawiadomić lekarza prowadzącego w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe mogą wystąpić zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej ciała. W przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej ciała należy skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4 „*Możliwe działania niepożądane*”).

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może wystąpić choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie układu odpornościowego oraz podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Należy poinformować lekarza o jednoczesnym przyjmowaniu newirapiny i zydowudyny, ponieważ konieczne może być sprawdzenie liczby białych krwinek.

Nie należy stosować leku Viramune po narażeniu na kontakt z wirusem HIV, chyba, że u pacjenta zdiagnozowano zakażenie HIV i lek został zalecony przez lekarza.

W leczeniu wysypki związanej z przyjmowaniem leku Viramune nie należy stosować prednizonu.

W celu zapobiegania ciąży i zapobiegania przeniesieniu zakażenia wirusem HIV pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne („pigułki”) lub stosujące inne metody antykoncepcji hormonalnej podczas leczenia lekiem Viramune powinny dodatkowo stosować mechaniczny środek antykoncepcyjny (np. prezerwatywy).

Pacjentki w wieku pomenopauzalnym stosujące hormonalną terapię zastępczą powinny poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjent przyjmuje ryfampicynę w celu leczenia gruźlicy, powinien zwrócić się do lekarza przed zastosowaniem tego leku z lekiem Viramune.

Dzieci i młodzież

Viramune w tabletkach może być stosowany u:

- dzieci w wieku 16 lat i starszych
- dzieci w wieku poniżej 16 lat:
 - o masie ciała 50 kg lub większej
 - lub u których powierzchnia ciała wynosi powyżej 1,25 m².

U młodszych dzieci stosuje się lek w postaci zawiesiny doustnej.

Viramune a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viramune, ponieważ może być konieczne monitorowanie, czy leki te nadal będą skuteczne oraz dokonanie niezbędnych zmian dawkowania. Należy dokładnie zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków stosowanych w leczeniu zakażeń wirusem HIV, które będą przyjmowane jednocześnie z lekiem Viramune.

W szczególności istotne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu przez pacjenta obecnie lub ostatnio następujących leków:

- preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, leki stosowane w leczeniu depresji)
- ryfampycyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- ryfabutyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- antybiotyki makrolidowe, np. klarytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- flukonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- metadon (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)
- warfaryna (lek zmniejszający krzepnięcie krwi)
- hormonalne środki antykoncepcyjne (np. „pigułka”)
- atazanawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- lopinawir i rytonawir (inne leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- fosamprenawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- efawirenz (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń HIV)
- etrawiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- ryłpiwiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- zydowudyna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- elwitegrawir, kobicystat (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)

Lekarz będzie dokładnie monitorował działanie leku Viramune oraz wszystkich powyższych leków, jeśli lek Viramune jest stosowany w skojarzeniu z tymi lekami.

W przypadku dializy nerek lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki leku Viramune, ponieważ lek Viramune może być częściowo wypłukiwany z krwi podczas dializy.

Stosowanie leku Viramune z jedzeniem i pić

Nie ma ograniczeń dotyczących przyjmowania leku Viramune z jedzeniem i pić.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Viramune pacjent może odczuwać zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu, stosowania narzędzi lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, powinien unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdu, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn.

Viramune zawiera laktozę i sól

Tabletki Viramune zawierają laktozę (cukier mleczny).

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Tabletki Viramune zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Viramune

Nie należy przyjmować samego leku Viramune. Lek należy przyjmować jednocześnie z co najmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz przepisze odpowiednie leki.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka:

Zwykle stosuje się jedną tabletkę 200 mg raz na dobę w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (okres wstępny). Po 14 dniach zazwyczaj stosowana dawka wynosi jedną tabletkę 200 mg dwa razy na dobę.

Bardzo ważne jest, aby przyjmować tylko jedną tabletkę leku Viramune na dobę przez pierwsze 14 dni (okres leczenia wstępnego). W przypadku wystąpienia wysypki w tym okresie, nie należy zwiększać dawki i należy skonsultować się z lekarzem.

Wykazano, że stosowanie 14-dniowego okresu wstępnego zmniejsza ryzyko wystąpienia wysypki skórnej.

Lek Viramune musi zawsze być przyjmowany jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków. Zalecenia te są dostępne w ulotkach dołączanych do tych leków.

Lek Viramune jest również dostępny w postaci płynnej jako zawiesina doustna. Jest to szczególnie odpowiednie:

- jeśli pacjent ma problem z połykaniem tabletek
- dla pacjentów lub dzieci o masie ciała mniejszej niż 50 kg
- u dzieci o powierzchni ciała poniżej 1,25 m² (lekarz obliczy powierzchnię ciała).

Przyjmowanie leku Viramune w tabletkach należy kontynuować przez czas zalecony przez lekarza.

Jak opisano w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” powyżej, lekarz będzie prowadził kontrolę skutków leczenia poprzez sprawdzanie wyników testów wątrobowych lub badanie występowania objawów niepożądanych, takich jak wysypka. Na podstawie wyników kontroli lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu lub zakończeniu stosowania leku Viramune. Lekarz może potem zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku.

Lek Viramune tabletki należy przyjmować wyłącznie doustnie. Nie żuć tabletek. Viramune można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viramune

Nie należy stosować większej dawki leku Viramune niż zalecona przez lekarza i opisana w niniejszej ulotce.

Obecnie mało jest danych dotyczących skutków przedawkowania leku Viramune.

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Viramune należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Viramune

Nie należy pomijać dawki leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 8 godzin, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 8 godzin, należy przyjąć tylko kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Viramune

Przyjmowanie wszystkich dawek we właściwym czasie:

- w znacznym stopniu zwiększa skuteczność zaleconego skojarzenia leków przeciwretrowirusowych
- zmniejsza rozwój oporności wirusa HIV na leki przeciwretrowirusowe.

Ważne jest, aby zażywać lek Viramune ściśle według podanych wyżej zaleceń, dopóki lekarz nie podejmie decyzji o przerwaniu leczenia.

Jeśli przyjmowanie leku Viramune zostanie przerwane na więcej niż 7 dni, lekarz zaleci ponowne rozpoczęcie leczenia od 14-dniowego okresu wstępnego (opisanego powyżej) przed powrotem do przyjmowania leku dwa razy na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak wspomniano powyżej, w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, najważniejsze działania niepożądane w czasie zastosowania leku Viramune to ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne oraz poważne uszkodzenie wątroby. Działania te występują głównie w ciągu pierwszych 18 tygodni stosowania leku Viramune. Jest to zatem ważny okres, w którym pacjent wymaga ścisłej kontroli przez lekarza.

W przypadku zaobserwowania kiedykolwiek objawów wysypki należy natychmiast powiadomić lekarza.

Jeśli występuje wysypka, wykazuje ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednakże, u niektórych pacjentów wysypka w postaci pęcherzy może mieć przebieg ciężki lub zagrażający życiu (zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka), zanotowano też przypadki zgonów. Większość przypadków zarówno ciężkiej, jak i łagodnej lub umiarkowanej wysypki występuje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia wysypki oraz złego samopoczucia, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (alergiczne). Takie reakcje mogą wystąpić w postaci anafilaksji (ciężka postać reakcji alergicznej) z objawami, takimi jak:

- wysypka
- obrzęk twarzy
- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- wstrząs anafilaktyczny

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić również w postaci wysypki lub innych działań niepożądanych, takich jak:

- gorączka
- powstawanie pęcherzy na skórze
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- stany zapalne oczu
- obrzęk twarzy
- obrzęki uogólnione
- duszność
- bóle mięśni lub stawów
- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek (niewydolność wątroby lub nerek).

W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów reakcji nadwrażliwości, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu.

Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby po zastosowaniu leku Viramune, w tym kilka przypadków zapalenia wątroby, które mogą być nagłe i ostre (piorunujące zapalenie wątroby) i niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu
- nudności
- wymioty
- zażółcenie skóry (żółtaczką)
- ból brzucha

U pacjentów stosujących lek Viramune wystąpiły opisane poniżej działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- wysypka

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- bóle głowy
- mdłości (nudności)
- wymioty
- bóle brzucha
- luźne stolce (biegunka)
- zapalenie wątroby
- zmęczenie
- gorączka
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcja alergiczna objawiająca się wysypką, obrzękiem twarzy, trudnościami w oddychaniu (skurcz oskrzeli) lub wstrząsem anafilaktycznym
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)

- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- ciężkie i zagrażające życiu wysypki skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka)
- pokrzywka
- obrzęk naczynioruchowy
- bóle stawów
- bóle mięśni
- zmniejszenie stężenia fosforu we krwi
- zwiększenie ciśnienia krwi

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- nagłe i ostre zapalenie wątroby (piorunujące zapalenie wątroby)
- reakcja na lek z objawami ogólnoustrojowymi (reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi)

W przypadku zastosowania leku Viramune w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące objawy:

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub płytek krwi
- zapalenie trzustki
- osłabione lub nietypowe odczucia skórne.

Objawy te są zwykle związane z zastosowaniem innych leków przeciwretrowirusowych i można oczekiwać ich wystąpienia w przypadku stosowania leku Viramune w skojarzeniu z innymi lekami; jednakże jest mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane wyłącznie przez Viramune.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Może wystąpić zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia), które częściej występuje u dzieci. Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), która może mieć związek z leczeniem newirapiną, również występuje częściej u dzieci. Podobnie jak w przypadku objawów wysypki, należy powiadomić lekarza o jakichkolwiek działaniach niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Viramune

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Viramune

- Substancją czynną leku jest newirapina. Każda tabletki zawiera 200 mg newirapiny.
- Pozostałe składniki to:
 - celuloza mikrokrystaliczna,
 - laktoza (w postaci jednowodnej),
 - powidon K25,
 - karboksymetyloskrobia sodowa,
 - krzemionka koloidalna oraz
 - magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Viramune i co zawiera opakowanie

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, oznaczone symbolem „54 193” z pojedynczą linią pomiędzy „54” i „193” po jednej stronie oraz logo firmy po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

Lek Viramune w tabletkach jest dostępny w blisterach, po 14, 60 lub 120 tabletek w pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Viramune jest również dostępny w postaci zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

lub

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecja

lub

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бюрингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон БългарияБюрингер Ингелхайм Фарма
ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna newirapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viramune i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viramune
3. Jak przyjmować lek Viramune
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viramune
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Viramune i w jakim celu się go stosuje

Lek Viramune należy do grupy leków nazywanych przeciwretrowirusowymi i stosowany jest w leczeniu zakażeń wirusem nabytego braku odporności (Human Immunodeficiency Virus HIV-1).

Substancją czynną leku jest newirapina. Newirapina należy do grupy leków przeciwko wirusowi HIV, zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Odwrotna transkryptaza jest enzymem potrzebnym wirusowi HIV do namnażania się. Newirapina hamuje działanie odwrotnej transkryptazy. Poprzez zatrzymanie działania odwrotnej transkryptazy lek Viramune pomaga kontrolować zakażenie wirusem HIV-1.

Lek Viramune jest wskazany w leczeniu osób zakażonych wirusem HIV-1: dorosłych, młodzieży i dzieci bez względu na wiek. Lek Viramune należy koniecznie przyjmować jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz określi, które leki są najlepsze dla pacjenta.

Jeśli lek Viramune przepisano dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje zawarte w tej ulotce są adresowane do dziecka (w takim przypadku słowo „pacjent” należy rozumieć jako „dziecko”).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viramune

Kiedy nie przyjmować leku Viramune

- jeśli pacjent ma uczulenie na newirapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Viramune z powodu:
 - ciężkiej wysypki skórnej
 - wysypki skórnej lub innych objawów, takich jak:
 - gorączka
 - powstawanie pęcherzy
 - opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
 - zapalenie oka

- obrzęk twarzy
- obrzęk uogólniony
- duszność
- ból mięśni lub stawów
- ogólnie złe samopoczucie
- ból brzucha
- reakcje nadwrażliwości (alergiczne)
- zapalenie wątroby
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Viramune z powodu zmian czynności wątroby
- jeśli pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Ten produkt ziołowy może spowodować utratę skuteczności leku Viramune.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viramune należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Podczas pierwszych 18 tygodni stosowania leku Viramune bardzo istotne jest, aby pacjent lub lekarz prowadzący zwracał uwagę na objawy ze strony wątroby lub reakcje skórne, ponieważ mogą być one ciężkie lub nawet mogą zagrażać życiu. Największe ryzyko wystąpienia takich reakcji istnieje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub nadwrażliwości (reakcji alergicznych mogących wystąpić w postaci wysypki), której towarzyszą inne działania niepożądane, takie jak:

- gorączka,
- powstawanie pęcherzy na skórze,
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej,
- stany zapalne oczu,
- obrzęk twarzy,
- obrzęki uogólnione,
- duszność,
- bóle mięśni lub stawów,
- ogólnie złe samopoczucie,
- lub bóle brzucha

NALEŻY PRZERWAĆ PRZYJMOWANIE VIRAMUNE I NIEZWŁOCZNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W przypadku wystąpienia kiedykolwiek łagodnych objawów wysypki bez innych reakcji, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku Viramune.

W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu,
- uczucie mdłości (nudności),
- wymioty,
- zażółcenie skóry (żółtaczka),
- bóle brzucha,

należy przerwać stosowanie leku Viramune i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji ze strony wątroby, reakcji skórnych lub nadwrażliwości w trakcie stosowania leku Viramune, NIGDY NIE PRZYJMOWAĆ leku Viramune ponownie bez porozumienia z lekarzem.

Należy stosować dawkę leku Viramune zgodnie z zaleceniami lekarza. Jest to szczególnie ważne w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (więcej informacji, patrz punkt „Jak przyjmować lek Viramune”).

Następujący pacjenci są w grupie zwiększonego ryzyka problemów z wątrobą:

- kobiety
- pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C

- pacjenci z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych
- pacjenci nieleczeni ze zwiększoną liczbą komórek CD4+ w czasie rozpoczynania stosowania leku Viramune (u kobiet więcej niż 250 komórek/mm³, u mężczyzn więcej niż 400 komórek/mm³)
- lečení wcześniej pacjenci z wykrywalnym poziomem HIV-1 w osoczu i zwiększoną liczbą komórek CD4+ po rozpoczęciu stosowania leku Viramune (więcej niż 250 komórek/mm³ u kobiet, więcej niż 400 komórek/mm³ u mężczyzn)

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne (choroby wskazującej na AIDS), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w zakażeniu HIV, mogą również wystąpić zaburzenia autoimmunologiczne (stan, w którym układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów infekcji lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie zaczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy bezzwłocznie zawiadomić lekarza prowadzącego w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe mogą wystąpić zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej ciała. W przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej ciała należy skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4 „*Możliwe działania niepożądane*”).

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może wystąpić choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie układu odpornościowego oraz podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Należy poinformować lekarza o jednoczesnym przyjmowaniu newirapiny i zydowudyny, ponieważ konieczne może być sprawdzenie liczby białych krwinek. Nie należy stosować leku Viramune po narażeniu na kontakt z wirusem HIV, chyba, że u pacjenta zdiagnozowano zakażenie HIV i lek został zalecony przez lekarza.

W leczeniu wysypki związanej z przyjmowaniem leku Viramune nie należy stosować prednizonu.

W celu zapobiegania ciąży i zapobiegania przeniesieniu zakażenia wirusem HIV pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne („pigułki”) lub stosujące inne metody antykoncepcji hormonalnej podczas leczenia lekiem Viramune powinny dodatkowo stosować mechaniczny środek antykoncepcyjny (np. prezerwatywy).

Pacjentki w wieku pomenopauzalnym stosujące hormonalną terapię zastępczą powinny poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjent przyjmuje ryfampicynę w celu leczenia gruźlicy, powinien zwrócić się do lekarza przed zastosowaniem tego leku z lekiem Viramune.

Dzieci i młodzież

Viramune zawieszina doustna może być przyjmowany przez dzieci we wszystkich grupach wiekowych. Należy zawsze dokładnie stosować się do zaleceń lekarza pediatry.

Viramune w tabletkach może być stosowany u:

- dzieci w wieku 16 lat i starszych
- dzieci w wieku poniżej 16 lat:
 - o masie ciała 50 kg lub większej
 - lub u których powierzchnia ciała wynosi powyżej 1,25 m².

Viramune a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viramune, ponieważ może być konieczne monitorowanie, czy leki te nadal będą skuteczne oraz dokonanie niezbędnych zmian dawkowania. Należy dokładnie zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków stosowanych w leczeniu zakażeń wirusem HIV, które będą przyjmowane jednocześnie z lekiem Viramune.

W szczególności istotne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu przez pacjenta obecnie lub ostatnio następujących leków:

- preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, leki stosowane w leczeniu depresji)
- ryfampycyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- ryfabutyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- antybiotyki makrolidowe, np. klarytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- flukonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- metadon (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)
- warfaryna (lek zmniejszający krzepnięcie krwi)
- hormonalne środki antykoncepcyjne (np. „pigułka”)
- atazanawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- lopinawir i rytonawir (inne leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- fosamprenawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- efawirenz (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń HIV)
- etrawiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- rylpiwiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- zydowudyna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- elwitegrawir, kobicystat (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)

Lekarz będzie dokładnie monitorował działanie leku Viramune oraz wszystkich powyższych leków, jeśli lek Viramune jest stosowany w skojarzeniu z tymi lekami.

W przypadku dializy nerek lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki leku Viramune, ponieważ lek Viramune może być częściowo wypłukiwany z krwi podczas dializy.

Stosowanie leku Viramune z jedzeniem i piciem

Nie ma ograniczeń dotyczących przyjmowania leku Viramune z jedzeniem i piciem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Viramune pacjent może odczuwać zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu, stosowania narzędzi lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, powinien unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdu, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn.

Viramune zawiera sacharozę, sorbitol, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan i sól.

1 ml zawiesiny doustnej Viramune zawiera 150 mg sacharozy. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Lek może wpływać szkodliwie na zęby.

1 ml zawiesiny doustnej Viramune zawiera 162 mg sorbitolu na ml. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta dorosłego (lub dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

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

Zawiesina doustna Viramune zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Viramune

Nie należy przyjmować tylko leku Viramune. Lek należy przyjmować jednocześnie z co najmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz przepisze odpowiednie leki.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Wymagana dawka jednorazowa jest taka sama dla wszystkich dorosłych (20 ml zawiesiny). Dawka dla dzieci uzależniona jest od wieku i masy ciała dziecka lub powierzchni ciała dziecka. Należy upewnić się, że lekarz jasno określił dawkę zaleconą dziecku.

Dorośli

Zwykle u osób dorosłych stosuje się dawkę 20 ml (200 mg) jeden raz na dobę w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (okres wstępny). Po 14 dniach leczenia zazwyczaj stosowana dawka wynosi 20 ml (200 mg) dwa razy na dobę.

Bardzo ważne jest, aby przyjmować 20 ml leku Viramune tylko raz na dobę przez pierwsze 14 dni (okres leczenia wstępnego). W razie wystąpienia wyspki w tym okresie nie należy zwiększać dawki, ale skonsultować się z lekarzem.

Viramune jest dostępny dla dorosłych (osób w wieku powyżej 16 lat) także w postaci tabletek 200 mg.

Dzieci

Dawkowanie u wszystkich dzieci w ciągu pierwszych dwóch tygodni wynosi 4 mg/kg masy ciała lub 150 mg/m² powierzchni ciała jeden raz na dobę przez pierwszych 14 dni leczenia („okres wstępny”). Następnie dziecko zostanie przestawione na dawkowanie dwa razy na dobę i lekarz prowadzący określi dawkowanie biorąc pod uwagę masę ciała i wskaźnik powierzchni ciała.

Bardzo ważne jest aby dziecko przyjmowało lek Viramune tylko raz na dobę przez pierwsze 14 dni (okres leczenia wstępnego). W razie wystąpienia u dziecka wysypki w tym okresie nie należy zwiększać dawki, ale skonsultować się z lekarzem.

Lek Viramune jest także dostępny w postaci tabletek 200 mg dla dzieci starszych, szczególnie młodzieży o masie ciała większej niż 50 kg lub mających wskaźnik powierzchni ciała większy niż 1,25 m². Lekarz dokładnie poinformuje o odpowiednim dla dziecka dawkowaniu leku oraz będzie kontrolować masę ciała dziecka oraz wskaźnik powierzchni ciała w czasie leczenia w celu ewentualnej korekty dawkowania.

W przypadku wątpliwości, należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Zawiesinę doustną Viramune należy delikatnie wstrząsnąć przed podaniem. Odpowiednią dawkę należy odmierzyć za pomocą strzykawki dozującej.

Jeżeli osoba dorosła przyjmująca Viramune korzysta z innego sposobu odmierzania leku (np. kubeczek lub łyżeczka do herbaty), należy upewnić się, że przyjęta została cała dawka leku, ponieważ pewne ilości leku mogą pozostać w kubeczku lub na łyżeczce. W tym celu należy przepłukać użyte naczynie lub łyżeczkę wodą i wypić ją.

Strzykawka doustna dozująca i miarka dozująca nie są dołączone do leku Viramune w postaci zawiesiny doustnej. Jeśli pacjent nie ma strzykawki lub miarki, należy zwrócić się do farmaceuty.

Wykazano, że stosowanie 14-dniowego okresu wstępnego zmniejsza ryzyko wystąpienia wysypki skórnej.

Viramune zawsze stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusom HIV, które powinny być stosowane zgodnie z instrukcjami zawartymi w dostarczonych ulotkach informacyjnych.

Przyjmowanie leku Viramune należy kontynuować przez czas zalecony przez lekarza.

Jak opisano powyżej w części: „*Ostrzeżenia i środki ostrożności*”, lekarz będzie prowadził kontrolę skutków leczenia poprzez sprawdzanie wyników testów wątrobowych lub badanie występowania objawów niepożądanych, takich jak wysypka. Na podstawie wyników kontroli lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu lub zakończeniu stosowania leku Viramune. Lekarz może ponownie zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku.

Lek Viramune zawiesina doustna ma postać płynnej zawiesiny i należy go przyjmować wyłącznie doustnie. Przed użyciem delikatnie wstrząsnąć butelkę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viramune

Nie należy stosować dawki większej niż zalecona przez lekarza i opisana w niniejszej ulotce. Obecnie mało jest danych dotyczących skutków przedawkowania leku Viramune. W przypadku przedawkowania należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Viramune

Nie należy pomijać dawki leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 8 godzin, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 8 godzin, należy przyjąć tylko kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Viramune

Przyjmowanie wszystkich dawek we właściwym czasie:

- w znacznym stopniu zwiększa skuteczność zaleconego skojarzenia leków przeciwretrowirusowych
- zmniejsza rozwijanie się oporności wirusa na leki przeciwretrowirusowe.

Jeśli przyjmowanie leku Viramune zostanie przerwane na więcej niż 7 dni, lekarz zaleci ponowne rozpoczęcie leczenia od 14-dniowego okresu wstępnego (opisanego powyżej) przed powrotem do przyjmowania leku dwa razy na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak wspomniano powyżej, w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, najważniejsze działania niepożądane w czasie zastosowania leku Viramune to ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne oraz poważne uszkodzenie wątroby. Działania te występują głównie w ciągu pierwszych 18 tygodni stosowania leku Viramune. Jest to zatem ważny okres, w którym pacjent wymaga ścisłej kontroli przez lekarza.

W przypadku zaobserwowania kiedykolwiek objawów wysypki należy natychmiast powiadomić lekarza.

Jeśli występuje wysypka, wykazuje ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednakże u niektórych pacjentów wysypka w postaci pęcherzy może mieć przebieg ciężki lub zagrażający życiu (zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka), zanotowano też przypadki zgonów. Większość przypadków zarówno ciężkiej, jak i łagodnej lub umiarkowanej wysypki występuje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia wysypki oraz złego samopoczucia, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (alergiczne). Takie reakcje mogą wystąpić w postaci anafilaksji (ciężka postać reakcji alergicznej) z objawami, takimi jak:

- wysypka
- obrzęk twarzy
- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- wstrząs anafilaktyczny

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić również w postaci wysypki lub innych działań niepożądanych, takich jak:

- gorączka
- powstawanie pęcherzy na skórze
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- stany zapalne oczu
- obrzęk twarzy
- obrzęki uogólnione
- duszność
- bóle mięśni lub stawów
- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek (niewydolność wątroby lub nerek).

W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów reakcji nadwrażliwości, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, ponieważ reakcje te mogą potencjalnie zagrażać życiu.

Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby po zastosowaniu leku Viramune, w tym kilka przypadków zapalenia wątroby, które mogą być nagłe i ostre (piorunujące zapalenie wątroby) i niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu
- nudności
- wymioty
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- ból brzucha

U pacjentów stosujących lek Viramune wystąpiły opisane poniżej działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- wysypka

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- bóle głowy
- mdłości (nudności)
- wymioty
- bóle brzucha
- luźne stolce (biegunka)
- zapalenie wątroby
- zmęczenie
- gorączka
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Niezbędnie często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcja alergiczna objawiająca się wysypką, obrzękiem twarzy, trudnościami w oddychaniu (skurcz oskrzeli) lub wstrząsem anafilaktycznym
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- ciężkie i zagrażające życiu wysypki skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozpływna martwica naskórka)
- pokrzywka
- obrzęk naczynioruchowy
- bóle stawów
- bóle mięśni
- zmniejszenie stężenia fosforu we krwi
- zwiększenie ciśnienia krwi

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- nagłe i ostre zapalenie wątroby (piorunujące zapalenie wątroby)
- reakcja na lek z objawami ogólnoustrojowymi (reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi)

W przypadku zastosowania leku Viramune w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące objawy:

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub płytek krwi
- zapalenie trzustki
- obniżone lub nietypowe odczucia skórne.

Objawy te są zwykle związane z zastosowaniem innych leków przeciwwirusowych i można oczekiwać ich wystąpienia w przypadku stosowania leku Viramune w skojarzeniu z innymi lekami; jednakże jest mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane wyłącznie przez preparat Viramune.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Może wystąpić zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia), które częściej występuje u dzieci. Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), która może mieć związek z leczeniem newirapiną, również występuje częściej u dzieci. Podobnie jak w przypadku objawów wysypki, należy powiadomić lekarza o jakichkolwiek działaniach niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Viramune

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na butelce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Viramune w zawieszynie doustnej może być używany w czasie 6 miesięcy od otwarcia butelki.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Viramune

- Substancją czynną leku jest newirapina. Każde 5 ml zawiera 50 mg newirapiny (w postaci półwodnej).
- Pozostałe składniki to:
 - karbomer,
 - metylu parahydroksybenzoatan,
 - propylu parahydroksybenzoatan,
 - sorbitol,
 - sacharoza,
 - polisorbat 80,
 - wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), oraz
 - woda.

Jak wygląda lek Viramune i co zawiera opakowanie

Viramune zawieszyna doustna jest białą lub białawą, jednorodną zawieszyną.

Zawieszyna doustna Viramune jest dostępna w plastikowych butelkach zawierających zawieszynę do stosowania doustnego w ilości 240 ml.

Lek Viramune jest również dostępny w postaci tabletek 200 mg dla starszych dzieci i dorosłych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

lub

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu newirapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Viramune i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viramune
3. Jak przyjmować lek Viramune
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viramune
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Viramune i w jakim celu się go stosuje

Lek Viramune należy do grupy leków nazywanych przeciwretrowirusowymi i stosowany jest w leczeniu zakażeń wirusem nabytego braku odporności (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1).

Substancją czynną leku jest newirapina. Newirapina należy do grupy leków przeciwko wirusowi HIV, zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Odwrotna transkryptaza jest enzymem potrzebnym wirusowi HIV do namnażania się. Newirapina hamuje działanie odwrotnej transkryptazy. Poprzez zatrzymanie działania odwrotnej transkryptazy lek Viramune pomaga kontrolować zakażenie wirusem HIV-1.

Lek Viramune jest wskazany w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 3 lat i starszych zakażonych wirusem HIV-1, które są w stanie połykać tabletki. Lek Viramune należy koniecznie przyjmować jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz określi, które leki są najlepsze dla pacjenta.

Lek Viramune w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować dopiero po 2-tygodniowym leczeniu inną postacią leku Viramune (tabletki o natychmiastowym uwalnianiu lub zawiesina) chyba, że pacjent przyjmuje już Viramune i chce zmienić postać leku na tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Viramune

Kiedy nie przyjmować leku Viramune

- jeśli pacjent ma uczulenie na newirapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Viramune z powodu:
 - ciężkiej wysypki skórnej
 - wysypki skórnej z innymi objawami takimi jak:
 - gorączka
 - powstawanie pęcherzy

- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- zapalenie oka
- obrzęk twarzy
- obrzęk uogólniony
- duszność
- ból mięśni lub stawów
- ogólnie złe samopoczucie
- ból brzucha
- reakcje nadwrażliwości (alergiczne)
- zapalenie wątroby
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby
- jeśli w przeszłości konieczne było przerwanie stosowania leku Viramune z powodu zmian czynności wątroby
- jeśli pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Ten produkt ziołowy może spowodować utratę skuteczności leku Viramune.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viramune należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Podczas pierwszych 18 tygodni stosowania leku Viramune bardzo istotne jest, aby pacjent lub lekarz prowadzący zwracał uwagę na objawy ze strony wątroby lub reakcje skórne, ponieważ mogą być one ciężkie lub nawet mogą zagrażać życiu. Największe ryzyko wystąpienia takich reakcji istnieje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub nadwrażliwości (reakcji alergicznych mogących wystąpić w postaci wysypki), której towarzyszą inne działania niepożądane, takie jak:

- gorączka,
- powstawanie pęcherzy na skórze,
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej,
- stany zapalne oczu,
- obrzęk twarzy,
- obrzęki uogólnione,
- duszność,
- bóle mięśni lub stawów,
- ogólnie złe samopoczucie,
- lub bóle brzucha

NALEŻY PRZERWAĆ PRZYJMOWANIE LEKU VIRAMUNE I NIEZWŁOCZNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W przypadku wystąpienia kiedykolwiek łagodnych objawów wysypki bez innych reakcji, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, który może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku Viramune.

W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu,
- uczucie mdłości (nudności),
- wymioty,
- zażółcenie skóry (żółtaczka),
- bóle brzucha

należy przerwać stosowanie leku Viramune i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji ze strony wątroby, reakcji skórnych lub nadwrażliwości w trakcie stosowania leku Viramune, NIGDY NIE PRZYJMOWAĆ leku Viramune ponownie bez porozumienia z lekarzem.

Należy stosować dawki leku Viramune zgodnie z zaleceniami lekarza. Jest to szczególnie ważne w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (więcej informacji, patrz punkt „Jak przyjmować lek Viramune”).

Następujący pacjenci są w grupie zwiększonego ryzyka problemów z wątrobą:

- kobiety
- pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C
- pacjenci z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby
- nieleczeni pacjenci ze zwiększoną liczbą komórek CD4+ w czasie rozpoczynania stosowania leku Viramune (u kobiet więcej niż 250 komórek/mm³, u mężczyzn więcej niż 400 komórek/mm³)
- lečení wcześniej pacjenci z wykrywalnym poziomem HIV-1 w osoczu i większą liczbą komórek CD4+ po rozpoczęciu stosowania leku Viramune (kobiety powyżej 250 komórek/mm³, mężczyźni powyżej 400 komórek/mm³)

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne (choroby wskazujące na AIDS), objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w zakażeniu HIV, mogą również wystąpić zaburzenia autoimmunologiczne (stan, w którym układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów infekcji lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie zaczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy bezzwłocznie zawiadomić lekarza prowadzącego w celu rozpoczęcia niezbędnego leczenia.

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe mogą wystąpić zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej ciała. W przypadku zauważenia zmian dotyczących tkanki tłuszczowej ciała należy skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może wystąpić choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie układu odpornościowego oraz podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Należy poinformować lekarza o jednoczesnym przyjmowaniu newirapiny i zydowudyny, ponieważ konieczne może być sprawdzenie liczby białych krwinek.

Nie należy stosować leku Viramune po narażeniu na kontakt z wirusem HIV, chyba, że u pacjenta zdiagnozowano zakażenie HIV i lek został zalecony przez lekarza.

W leczeniu wysypki związanej z przyjmowaniem leku Viramune nie należy stosować prednizonu.

W celu zapobiegania ciąży i zapobiegania przeniesieniu zakażenia wirusem HIV pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne („pigułki”) lub stosujące inne metody antykoncepcji hormonalnej podczas leczenia lekiem Viramune powinny dodatkowo stosować mechaniczny środek antykoncepcyjny (np. prezerwatywy).

Pacjentki w wieku pomenopauzalnym stosujące hormonalną terapię zastępczą powinny poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjent przyjmuje ryfampicynę w celu leczenia gruźlicy, powinien zwrócić się do lekarza przed zastosowaniem tego leku z lekiem Viramune.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu leku Viramune lub ich fragmenty mogą niekiedy zostać wydalone i znalezione w stolcu (kale). Mogą one wyglądać jak całe tabletki, ale nie wykazano, by miało to wpływ na skuteczność newirapiny.

Dzieci i młodzież

Lek Viramune 400 mg o przedłużonym uwalnianiu może być przyjmowany przez dzieci, jeśli:

- wiek dziecka wynosi ≥ 8 lat, a masa ciała 43,8 kg lub więcej
- wiek dziecka wynosi powyżej 3 lat i poniżej 8 lat, a masa ciała 25 kg lub więcej
- powierzchnia ciała wynosi 1,17 m² lub więcej

U młodszych dzieci stosuje się zawiesinę doustną.

Viramune a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viramune, ponieważ może być konieczne monitorowanie, czy leki te nadal będą skuteczne oraz dokonanie niezbędnych zmian dawkowania. Należy dokładnie zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków stosowanych w leczeniu zakażeń wirusem HIV, które będą przyjmowane jednocześnie z lekiem Viramune.

W szczególności istotne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu przez pacjenta obecnie lub ostatnio następujących leków:

- preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, leki stosowane w leczeniu depresji)
- ryfampycyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- ryfabutyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy)
- antybiotyki makrolidowe, np. klarytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- flukonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- metadon (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)
- warfaryna (lek zmniejszający krzepnięcie krwi)
- hormonalne środki antykoncepcyjne (np. „pigułka”)
- atazanawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- lopinawir i rytonawir (inne leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- fosamprenawir (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- efawirenz (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- etrawiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- ryłpiwiryna (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- zydowudyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- elwitegrawir, kobicystat (inny lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV)

Lekarz będzie dokładnie monitorował działanie leku Viramune oraz wszystkich powyższych leków, jeśli lek Viramune jest stosowany w skojarzeniu z tymi lekami.

Stosowanie leku Viramune z jedzeniem i piciem

Nie ma ograniczeń dotyczących przyjmowania leku Viramune z jedzeniem i piciem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Viramune może wystąpić zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania czynności, takich jak prowadzenie pojazdów, używanie narzędzi lub obsługiwanie maszyn. W razie wystąpienia zmęczenia należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub używanie narzędzi lub obsługiwanie maszyn.

Viramune zawiera laktozę

Lek Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę (cukier).

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Viramune

Nie należy przyjmować samego leku Viramune. Lek należy przyjmować jednocześnie z co najmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz przepisze odpowiednie leki.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie:

Dorośli

Stosuje się jedną tabletkę Viramune 200 mg raz na dobę w ciągu pierwszych 14 dni leczenia (okres wstępny). W okresie wstępnym dostępne jest opakowanie Viramune 200 mg tabletki do rozpoczynania leczenia. Po 14 dniach zazwyczaj stosowana dawka wynosi jedną tabletkę 400 mg o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Bardzo ważne jest, aby przyjmować tylko jedną tabletkę leku Viramune na dobę przez pierwsze 14 dni (okres leczenia wstępnego). W przypadku wystąpienia wysypki w tym okresie, nie należy rozpoczynać stosowania Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu, ale skonsultować się z lekarzem.

Wykazano, że stosowanie 14-dniowego okresu wstępnego zmniejsza ryzyko wystąpienia wysypki skórnej.

Pacjenci, którzy przyjmują już tabletki o natychmiastowym uwalnianiu lub zawiesinę doustną, mogą zmienić leczenie na lek w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu bez zachowania okresu wstępnego.

Lek Viramune musi zawsze być przyjmowany jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków. Zalecenia te są dostępne w ulotkach dołączanych do tych leków.

Lek Viramune jest również dostępny w postaci zawiesiny doustnej (dla wszystkich grup wiekowych, grup z uwzględnieniem masy ciała i grup z uwzględnieniem wskaźnika BSA).

Przyjmowanie leku Viramune w tabletkach należy kontynuować przez czas zalecony przez lekarza.

Jak opisano w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” powyżej, lekarz będzie prowadził kontrolę skutków leczenia poprzez sprawdzanie wyników testów wątrobowych lub badanie występowania

objawów niepożądanych, takich jak wysypka. Na podstawie wyników kontroli lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu lub zakończeniu stosowania leku Viramune. Lekarz może potem zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku.

Jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek lub wątroby niezależnie od jego stopnia, należy przyjmować wyłącznie lek Viramune 200 mg tabletki lub Viramune 50 mg/5 ml zawiesina doustna.

Lek Viramune należy przyjmować wyłącznie doustnie. Nie przeżuwać tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Lek Viramune można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viramune

Nie należy stosować większej dawki leku Viramune niż zalecona przez lekarza i opisana w niniejszej ulotce.

Obecnie mało jest danych dotyczących skutków przedawkowania leku Viramune.

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Viramune należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Viramune

Nie należy pomijać dawki leku. 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, należy przyjąć tylko kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Viramune

Przyjmowanie wszystkich dawek we właściwym czasie:

- w znacznym stopniu zwiększa skuteczność zaleconego skojarzenia leków przeciwretrowirusowych
- zmniejsza rozwój oporności wirusa HIV na leki przeciwretrowirusowe.

Ważne jest, aby zażywać lek Viramune ściśle według podanych wyżej zaleceń, dopóki lekarz nie podejmie decyzji o przerwaniu leczenia.

Jeśli przyjmowanie leku Viramune zostanie przerwane na więcej niż 7 dni, lekarz zaleci ponowne rozpoczęcie leczenia od 14-dniowego okresu wstępnego z lekiem Viramune w postaci tabletek (opisanego powyżej) przed powrotem do przyjmowania leku Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak wspomniano powyżej, w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, najważniejszymi działaniami niepożądanymi w czasie zastosowania leku Viramune są ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne oraz poważne uszkodzenie wątroby. Działania te występują głównie w ciągu pierwszych 18 tygodni stosowania leku Viramune. Jest to zatem ważny okres, w którym pacjent wymaga ścisłej kontroli przez lekarza.

W przypadku zaobserwowania kiedykolwiek objawów wysypki należy natychmiast powiadomić lekarza.

Jeśli występuje wysypka, wykazuje ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednakże, u niektórych pacjentów wysypka w postaci pęcherzy może mieć przebieg ciężki lub zagrażający życiu (zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka), zanotowano też przypadki zgonów. Większość przypadków zarówno ciężkiej, jak i łagodnej lub umiarkowanej wysypki występuje w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

W przypadku wystąpienia wysypki oraz złego samopoczucia, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (alergiczne). Takie reakcje mogą wystąpić w postaci anafilaksji (ciężka postać reakcji alergicznej) z objawami, takimi jak:

- wysypka
- obrzęk twarzy
- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- wstrząs anafilaktyczny

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić również w postaci wysypki lub innych działań niepożądanych, takich jak:

- gorączka
- powstawanie pęcherzy na skórze
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- stany zapalne oczu
- obrzęk twarzy
- obrzęki uogólnione
- duszność
- bóle mięśni lub stawów
- zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek (niewydolność wątroby lub nerek).

W przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów reakcji nadwrażliwości (alergicznej), należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, ponieważ reakcje te mogą zagrażać życiu.

Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby po zastosowaniu leku Viramune, w tym kilka przypadków zapalenia wątroby, które mogą być nagłe i ostre (piorunujące zapalenie wątroby) i niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby, takich jak:

- utrata apetytu
- nudności
- wymioty
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- ból brzucha

Wymienione poniżej działania niepożądane występowały u pacjentów przyjmujących lek Viramune 200 mg tabletki przez 14 dni fazy wstępnej leczenia:

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- wysypka
- gorączka
- ból głowy
- ból brzucha
- nudności
- biegunka

- zmęczenie

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- reakcja alergiczna charakteryzująca się wysypką, obrzękiem twarzy, trudnościami w oddychaniu (skurcz oskrzeli) lub wstrząs anafilaktyczny
- reakcja na lek z objawami ogólnoustrojowymi (reakcja na lek z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi)
- nagłe i nasilone zapalenie wątroby (piorunujące zapalenie wątroby)
- ciężkie i zagrażające życiu wysypki skórne (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka)
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- pokrzywka
- płyn pod skórą (obrzęk naczynioruchowy)
- wymioty
- bóle mięśni
- ból stawów
- zmniejszona liczba białych krwinek (granulocytopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
- zmniejszone stężenie fosforu we krwi
- podwyższone ciśnienie krwi

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- zapalenie wątroby
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)

Wymienione poniżej działania niepożądane występowały u pacjentów otrzymujących lek Viramune tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę w leczeniu podtrzymującym:

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- wysypka
- ból głowy
- ból brzucha
- nudności
- zapalenie wątroby
- zmęczenie
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
- gorączka
- wymioty
- luźne stolce (biegunka)

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- reakcja alergiczna charakteryzująca się wysypką, obrzękiem twarzy, trudnościami w oddychaniu (skurcz oskrzeli) lub wstrząs anafilaktyczny
- reakcja na lek z objawami ogólnoustrojowymi (reakcja na lek z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi)
- nagłe i nasilone zapalenie wątroby (piorunujące zapalenie wątroby)
- ciężkie i zagrażające życiu wysypki skórne (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka)
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zmniejszona liczba białych krwinek (granulocytopenia)
- zażółcenie skóry (żółtaczka)
- pokrzywka
- płyn pod skórą (obrzęk naczynioruchowy)
- bóle mięśni
- ból stawów

- zmniejszone stężenie fosforu we krwi
- podwyższone ciśnienie krwi

W przypadku zastosowania leku Viramune w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi zanotowano również następujące objawy:

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub płytek krwi
- zapalenie trzustki
- osłabione lub nietypowe odczucia skórne.

Objawy te są zwykle związane z zastosowaniem innych leków przeciwretrowirusowych i można oczekiwać ich wystąpienia w przypadku stosowania leku Viramune w skojarzeniu z innymi lekami; jednakże jest mało prawdopodobne, aby mogły być wywoływane wyłącznie przez Viramune.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Może wystąpić zmniejszenie liczby białych krwinek (granulocytopenia), które częściej występuje u dzieci. Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), które może mieć związek z leczeniem newirapiną, również występuje częściej u dzieci. Podobnie jak w przypadku objawów wysypki, należy powiadomić lekarza o jakichkolwiek działaniach niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Viramune

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na blistrze lub butelce po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Viramune należy zużyć w ciągu 2 miesięcy po otwarciu butelki.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Viramune

- Substancją czynną leku jest newirapina. Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg newirapiny.
- Pozostałe składniki to: laktoza (w postaci jednowodnej), hypromeloza, żelaza tlenek żółty i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Viramune i co zawiera opakowanie

Lek Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu to żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach około 9,3 × 19,1 mm, z wytłoczonym symbolem V04 po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie. Lek Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest dostępny w blistrach, w opakowaniach kartonowych zawierających 30 lub 90 tabletek o przedłużonym

uwalnianiu. Dodatkowo lek Viramune 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu dostępny jest w opakowaniach zawierających 30 tabletek w butelkach. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Viramune jest również dostępny w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

lub

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бюрингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон БългарияБюрингер Ингелхайм
Фарма ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.
KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>