

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 50 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml suspensie voor oraal gebruik bevat 10 mg nevirapine (als hemihydraat).

Een flacon bevat 2,4 mg nevirapine.

Hulpstoffen: een ml suspensie voor oraal gebruik bevat 150 mg sucrose, 162 mg sorbitol, 1,8 mg methylparahydroxybenzoaat en 0.24 mg propylparahydroxybenzoate.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte tot gebroken witte homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Viramune is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen ongeacht de leeftijd (zie rubriek 4.4).

De meeste ervaring met Viramune is opgedaan in combinatie met nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's). De keuze van een vervolgbehandeling na Viramune dient gebaseerd te worden op klinische ervaring en resistentie-onderzoek (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Viramune dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van HIV-geïnfecteerde patiënten.

Dosering

Patiënten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen dosering Viramune is gedurende de eerste 14 dagen dagelijks 20 ml (200 mg) suspensie voor oraal gebruik (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door tweemaal daags 20 ml (200 mg) suspensie voor oraal gebruik, in combinatie met ten minste twee antiretrovirale middelen.

Viramune is ook verkrijgbaar als een 200 mg tablet voor patiënten van 16 jaar en ouder, of voor oudere kinderen, vooral jongeren, die meer dan 50 kg wegen of die een lichaamsoppervlak groter dan 1,25 m² hebben.

Indien binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname wordt opgemerkt dat een dosis niet is ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis zo spoedig mogelijk in te nemen. Indien een dosis is gemist en er meer dan 8 uur verstreken zijn, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Overwegingen bij het doseren

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag (4 mg/kg/dag of 150 mg/m²/dag voor pediatrische patiënten) huiduitslag ontwikkelen, dient de dosis Viramune pas te worden verhoogd wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op het ontstaan van resistentie als gevolg van onderdosering. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

Patiënten die langer dan 7 dagen hun dosis nevirapine niet innemen, dienen opnieuw te beginnen met het aanbevolen doseringsschema inclusief de 14-daagse gewenningsperiode.

Zie rubriek 4.4 voor bijwerkingen waarbij onderbreking van de Viramune therapie is vereist.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij nierpatiënten die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met CL_{cr} ≥ 20 ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2.

Verminderde leverfunctie

Nevirapine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Bij patiënten met milde tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen

Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De totale dagelijkse dosis mag voor geen enkele patiënt hoger zijn dan 400 mg per dag. Viramune kan bij kinderen zowel op basis van het lichaamsoppervlak als op basis van het lichaamsgewicht als volgt gedoseerd worden:

Bij dosering op basis van het lichaamsoppervlak, bepaald met behulp van de formule van Mosteller, is de aanbevolen orale dosering voor kinderen van alle leeftijden 150 mg/m² éénmaal daags gedurende twee weken, gevolgd door 150 mg/m² tweemaal per dag.

Berekening van de benodigde hoeveelheid Viramune[®] orale suspensie (50 mg/5 ml) bij een op het lichaamsoppervlak (LO) gebaseerde kinderdosering van 150 mg/m²:

LO (m²)	Hoeveelheid (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

Formule van Mosteller: $LO (m^2) = \sqrt{((\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)})/3600)}$

Bij dosering op basis van het lichaamsgewicht is de aanbevolen orale dosering voor kinderen tot 8 jaar 4 mg/kg eenmaal daags gedurende 2 weken, gevolgd door 7 mg/kg tweemaal daags. Voor kinderen van 8 jaar en ouder is de aanbevolen dosering 4 mg/kg eenmaal daags gedurende twee weken, gevolgd door 4 mg/kg tweemaal daags.

Berekening van de benodigde hoeveelheid Viramune® orale suspensie (50 mg/5 ml) voor een kinderdosering na de 14-daagse gewenningsperiode:

Gewicht (kg) voor patiënten < 8 jaar oud met een dosering van 7 mg/kg.	Gewicht (kg) voor patiënten ≥ 8 jaar oud met een dosering van 4 mg/kg.	Volume (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

Van patiënten jonger dan 16 jaar die behandeld worden met Viramune suspensie voor oraal gebruik dient regelmatig het gewicht of de lichaamsoppervlakte gecontroleerd te worden, om te beoordelen of aanpassing van de dosering noodzakelijk is.

Wijze van toediening

Het is belangrijk dat de totale dosering Viramune suspensie voor oraal gebruik wordt toegediend. Dit kan met behulp van het bijgeleverde doseerspuitje. Wanneer de benodigde hoeveelheid op een andere manier wordt afgemeten (bijv. een maatbeker of theelepel voor hogere doseringen) is het belangrijk dat deze goed wordt afgespoeld, zodat er geen Viramune suspensie voor oraal gebruik achterblijft. Viramune kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor de hulpstoffen.

Het opnieuw toedienen aan patiënten bij wie de behandeling definitief gestaakt moest worden vanwege ernstige rash, rash gepaard gaande met constitutionele symptomen, overgevoeligheidsreacties, of klinische hepatitis door nevirapine gebruik.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) of uitgangswaarden van ASAT of ALAT hoger dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden, totdat de normaalwaarden van ASAT/ALAT zijn gestabiliseerd tot onder 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden.

Het opnieuw toedienen aan patiënten bij wie de waarden van ASAT of ALAT hoger waren dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde tijdens voorgaande nevirapinebehandeling, en waarbij opnieuw leverfunctieafwijkingen optraden kort na herhaalde toediening van nevirapine (zie rubriek 4.4).

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, dienen niet tegelijk met Viramune te worden gebruikt vanwege de kans op verlaagde plasmaconcentraties en afname van het klinische effect van nevirapine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Viramune dient alleen te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1).

Viramune dient niet gebruikt te worden als enig actief antiretroviraal middel omdat monotherapie met ieder antiretroviraal middel heeft laten zien dat dit resulteert in virale resistentie.

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode waarin nauwkeurige controle van de patiënten is vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van Stevens-johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op leveraandoeningen en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere CD4-celaantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (>250 cellen/mm³ bij volwassen vrouwen en >400 cellen/mm³ bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op leveraandoeningen bij patiënten met een detecteerbaar plasma HIV-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥50 kopieën/ml, bij start van de behandeling. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4-celaantal groter dan 250 cellen/mm³ en volwassen mannen met een CD4-celaantal groter dan 400 cellen/mm³ die een detecteerbare viral load hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

In sommige gevallen trad progressie van de leveraandoening op ondanks het staken van de therapie. Patiënten die klachten of symptomen van hepatitis, ernstige huidreactie of overgevoeligheidsreacties ontwikkelen, dienen te stoppen met nevirapine en direct medisch advies in te winnen. Nevirapine mag niet opnieuw worden gestart na ernstige lever-, huid- of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3).

Men dient zich strikt aan het doseeradvies te houden, met name de 14-daagse gewenningsperiode (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende waaronder fatale huidreacties, opgetreden bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, hoofdzakelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Hieronder waren gevallen van het Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele verschijnselen en viscerale betrokkenheid. Patiënten dienen gedurende de eerste 18 weken van de behandeling intensief te worden gecontroleerd. Dit geldt ook als zich een geïsoleerde rash voordoet.

Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige rash of een rash gepaard gaande met constitutionele symptomen (zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn, of algehele malaise) inclusief Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse. Nevirapine dient ook definitief te worden gestaakt bij patiënten die last hebben van overgevoeligheidsreacties (gekaracteriseerd door rash met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie, zie rubriek 4.4).

De toediening van nevirapine boven de aanbevolen dosering kan de frequentie en ernst van huidreacties, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, verhogen.

Bij patiënten die huid- en/of leverreacties geassocieerd met het gebruik van nevirapine ondervinden is rhabdomyolyse waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van prednison (40 mg/dag) met Viramune gedurende de eerste 14 dagen van de Viramune behandeling vermindert de incidentie van nevirapine-geassocieerde rash niet, en kan zelfs in verband worden gebracht met een toename van de incidentie en ernst van de rash gedurende de eerste 6 weken van de nevirapinetherapie.

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering van 200 mg per dag (4 mg/kg

per dag of 150 mg/m² per dag voor kinderen) gedurende de gewenningsperiode en een grote vertraging tussen de aanvang van de eerste symptomen en het raadplegen van de arts. Vrouwen blijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van rash dan mannen, ongeacht het volgen van een therapie met of zonder nevirapine.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat het belangrijkste toxische effect van nevirapine rash is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van rash en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meerderheid van de met nevirapine-geassocieerde rashes treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van rash. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat een verhoging van de dosering niet mag plaatsvinden wanneer er sprake is van rash gedurende de gewenningsperiode van twee weken, totdat de rash verdwenen is. De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op het ontstaan van resistentie als gevolg van onderdosering. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht. Nauwkeurige controle van kinderen wordt speciaal aanbevolen, vooral in de eerste 18 weken van de behandeling, aangezien deze patiënten huidreacties minder snel zullen opmerken, of melden, dan volwassenen.

Patiënten die last hebben van ernstige rash of rash gepaard gaande met constitutionele symptomen zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn of algehele malaise, dienen het gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk medisch advies in te winnen. Bij deze patiënten dient nevirapine niet opnieuw te worden gestart.

Als patiënten een vermoedelijke met nevirapine-geassocieerde rash vertonen, dienen leverfuncties bepaald te worden. Patiënten met gemiddelde tot ernstige verhoging (ASAT of ALAT groter dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dienen definitief te stoppen met nevirapine.

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, gekarakteriseerd door rash met constitutionele symptomen zoals koorts, arthralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie, moet nevirapine definitief worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3).

Hepatische reacties

Bij patiënten die worden behandeld met nevirapine is ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose voorgekomen. De eerste 18 weken van de behandeling is een cruciale periode die nauwkeurige controle vereist. Het risico op hepatische gebeurtenissen is het grootst gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft na deze periode risico bestaan; regelmatige controle dient gecontinueerd te worden gedurende de behandeling.

Bij patiënten die huid- en/of leverreacties geassocieerd met het gebruik van nevirapine ondervinden is rhabdomyolyse waargenomen

Verhoogde ASAT of ALAT spiegels groter dan 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarden en/of bijkomende infectie met hepatitis B en/of C bij aanvang van de antiretrovirale therapie wordt geassocieerd met een hoger risico op hepatische bijwerkingen gedurende antiretrovirale behandeling in het algemeen, inclusief nevirapinebevattende therapieën.

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4 waarden bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op leveraandoeningen. Vrouwen hebben een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak rash-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma en hogere CD4 waarden bij aanvang van de nevirapinetherapie hebben een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. In een retrospectieve analyse die voornamelijk betrekking had op patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4 waarden >250 cellen/mm³ een twaalf keer

zo hoog risico op symptomatische leveraandoeningen in vergelijking met vrouwen met CD4 waarden <250 cellen/ mm^3 (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma en CD4 waarden >400 cellen/ mm^3 (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4 waarden <400 cellen/ mm^3). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4 drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (< 50 kopieën/ml).

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat hepatische reacties een belangrijk toxisch effect van nevirapine is, dat een nauwkeurige controle vereist gedurende de eerste 18 weken. De patiënten dienen erop gewezen te worden dat zij bij het optreden van symptomen die wijzen op hepatitis, stoppen met nevirapine en direct medisch advies inwinnen, inclusief leverfunctietesten.

Leverfunctie controle

Klinisch-chemisch onderzoek, waaronder leverfunctie-testen, dient uitgevoerd te worden voordat met nevirapine gestart wordt en daarna op gezette tijden tijdens de behandeling.

Afwijkingen in de leverfunctie-tests, waarvan sommige in de eerste weken van de behandeling zijn gemeld tijdens gebruik van nevirapine.

Asymptomatische verhogingen van leverenzymen zijn regelmatig beschreven en zijn niet noodzakelijkerwijs een contra-indicatie voor het gebruik van nevirapine. Asymptomatische GGT verhogingen zijn geen reden om de behandeling te stoppen.

Controle van de leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken plaats te vinden. In de derde maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal, en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

Indien ASAT of ALAT groter is dan 2,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde voor of tijdens de behandeling, dient de leverfunctie frequenter gecontroleerd te worden tijdens regelmatig klinisch bezoek. Nevirapine mag niet toegediend worden aan patiënten met een ASAT of ALAT voor aanvang van de behandeling groter dan 5 maal de bovengrens; de normaalwaarden van ASAT/ALAT dienen eerst te stabiliseren tot onder 5 maal de bovengrens (zie rubriek 4.3).

Artsen en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen die kunnen wijzen op hepatitis, zoals anorexia, misselijkheid, geelzucht, bilirubinurie, acholische ontlasting, hepatomegalie of een pijnlijke lever. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden direct medische hulp in te roepen als deze verschijnselen zich voordoen.

Indien ASAT of ALAT stijgt tot > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde tijdens de behandeling dient nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen heeft vertoond van hepatitis, rash, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval beoordeeld, met een startdosis van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door 400 mg per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctie-afwijkingen snel terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt

Wanneer klinische hepatitis ontstaat, gekarakteriseerd door anorexia, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige leverfunctie-test-afwijkingen (uitgezonderd GGT)), moet de behandeling met nevirapine definitief worden gestaakt. Viramune mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten bij wie definitief staken van de behandeling noodzakelijk was vanwege klinische hepatitis door nevirapine.

Leveraandoeningen

De veiligheid en effectiviteit van Viramune is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Viramune is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt toegediend aan patiënten met matige leverdisfunctie (Child-Pugh B). Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische actieve hepatitis hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Overige waarschuwingen

Post-Exposure-Profylaxe: Ernstige hepatotoxiciteit, inclusief leverfalen waarvoor transplantatie was vereist, is gemeld bij niet- HIV-geïnfecteerde personen die met Viramune werden behandeld tijdens post-exposure-profylaxe (PEP), een niet-geregistreerde toepassing. Het gebruik van Viramune voor PEP, en in het bijzonder de behandelingsduur, is niet onderzocht en wordt daarom sterk afgeraden.

Combinatietherapie met nevirapine geneest een HIV-1-infectie niet; patiënten kunnen last blijven houden van de ziektesymptomen die in verband staan met een gevorderde HIV-1-infectie, waaronder opportunistische infecties.

Het is niet aangetoond dat behandeling met combinatietherapie met nevirapine de risico's op overdracht van HIV-1 op anderen via seksueel contact of door besmet bloed doet wegnemen.

Hormonale behandelingen voor geboortebeperring, uitgezonderd depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA), mogen niet als enig anticonceptiemiddel gebruikt worden door vrouwen die Viramune gebruiken, aangezien door nevirapine de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen afnemen. Daarom, en om het risico van HIV-transmissie te reduceren, worden barrière-voorbehoedsmiddelen (b.v. condooms) aangeraden. Wanneer postmenopauzale hormoonbehandeling plaatsvindt tijdens het gebruik van nevirapine, dient het therapeutische effect hiervan gecontroleerd te worden.

Antiretrovirale combinatietherapie ging bij HIV-patiënten gepaard met de herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie). De consequenties daarvan op de lange termijn zijn momenteel onbekend. De kennis omtrent het mechanisme is onvolledig. Er is een verband tussen viscerale lipomatose en PI's en lipoatrofie en NRTI's gesuggereerd. Een hoger risico op lipodystrofie ging gepaard met individuele factoren zoals een hogere leeftijd en met factoren te wijten aan de inname van het geneesmiddel zoals langere duur van de antiretrovirale behandeling en bijkomende metabole stoornissen. Bij lichamelijk onderzoek moet worden gelet op lichamelijke tekenen van vet-herverdeling. Meting van nuchtere serumlipiden en bloedglucose moet worden overwogen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.8).

In klinische onderzoeken is het gebruik van Viramune geassocieerd met een verhoging van HDL-cholesterol en een algehele verbetering van de ratio tussen totaal en HDL-cholesterol. Echter, bij gebrek aan specifieke onderzoeken met nevirapine naar een verandering van het cardiovasculaire risico bij HIV-geïnfecteerde patiënten, is de klinische relevantie van deze bevindingen niet bekend. De selectie van antiretrovirale geneesmiddelen moet in eerste plaats worden gemaakt op basis van de antivirale werkzaamheid.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index),

zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Immuunreactiveringssyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jiroveci* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

De beschikbare farmacokinetische gegevens duiden erop dat gelijktijdig gebruik van rifampicine en nevirapine niet aan te bevelen is (zie ook rubriek 4.5).

Sucrose: Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat 150 mg sucrose per ml. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sorbitol: Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat 162 mg sucrose per ml. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Methyl- en propylparahydroxybenzoesaat: Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat methyl- en propylparahydroxybenzoesaat, dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nevirapine induceert CYP3A en mogelijk CYP2B6, waarbij de maximale inductie 2 - 4 weken na aanvang van de 'multiple dose' therapie optreedt.

De plasmaspiegels van middelen die door CYP3A en/of CYP2B6 worden gemetaboliseerd kunnen verlaagd zijn als ze samen met nevirapine worden gebruikt. De therapeutische effectiviteit van door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen dient dan ook nauwkeurig in de gaten te worden gehouden wanneer deze samen met nevirapine worden gegeven.

De absorptie van nevirapine wordt niet beïnvloed door voedsel, antacida of geneesmiddelen een alkalische buffer bevatten.

De gegevens over interacties zijn weergegeven als gemiddelde met een 90% betrouwbaarheidsinterval (90% CI), als deze data beschikbaar waren. NV = niet vastgesteld, ↑ = toegenomen, ↓ = afgenomen, ↔ = geen effect.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
Anti-infectie middelen		
Antiretrovirale middelen		
<i>NRTI's</i>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, hetgeen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.
Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C _{min} NV Zidovudine C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met zidovudine.
<i>NNRTI's</i>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Deze combinatie wordt niet aangeraden omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en Viramune tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
PI's		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (vergeleken met 300/100mg zonder nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en Viramune gecombineerd toe te dienen.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Viramune te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24) Amprenavir AUC: niet significant gewijzigd Amprenavir C_{max} niet significant gewijzigd Amprenavir C_{min} ↓ 19 (↓ 32 t/m ↓ 5)^a</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 14 (↑ 5 t/m ↑ 24)^a Nevirapine C_{max} ↑ 13 (↑ 3 t/m ↑ 24)^a Nevirapine C_{min} ↑ 22 (↑ 10 t/m ↑ 35)^a</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<p><u>patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Bij combinatie met Viramune wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van Viramune aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<p><u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met Viramune wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Nelfinavir 750 mg driemaal daags	<p>Nelfinavir AUC ↔ 1,06 (0,78-1,14) C_{min} ↔ 0,68 (0,50-1,5) C_{max} ↔ 1,06 (0,92-1,22)</p> <p>Nelfinavir metaboliet M8: AUC ↓ 0,38 (0,30-0,47) C_{min} ↓ 0,34 (0,26-0,45) C_{max} ↓ 0,41 (0,32-0,52)</p> <p>Nevirapine: vergeleken met historische controles blijken spiegels onveranderd te zijn.</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met nelfinavir.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	<p>Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C_{min} zien.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
Entreeremmers		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en neviapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met Viramune.
Maraviroc 300 mg Eenmaal daags	Maraviroc AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C_{min} NV Maraviroc C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met Viramune.
Integraseremmers		
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met Viramune.
Antibiotica		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	Claritromycine AUC \downarrow 0,69 (0,62-0,76) Claritromycine C_{min} \downarrow 0,44 (0,30-0,64) Claritromycine C_{max} \downarrow 0,77 (0,69-0,86) Metaboliet 14-OH claritromycine AUC \uparrow 1,42 (1,16-1,73) Metaboliet 14-OH claritromycine C_{min} \leftrightarrow 0 (0,68-1,49) Metaboliet 14-OH claritromycine C_{max} \uparrow 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC \uparrow 1,26 Nevirapine C_{min} \uparrow 1,28 Nevirapine C_{max} \uparrow 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium avium-intracellulair complex infectie</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	<p>Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.</p>	<p>Er is geen significant effect op rifabutine en Viramune gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en Viramune gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.</p>
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	<p>Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C_{min} NV Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.</p>	<p>Combinatie van Viramune en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een Viramune-bevattende HIV therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.</p>
Antischimmelmiddelen		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.</p>	<p>Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Viramune is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.</p>
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.</p>	<p>Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.</p>
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	<p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} NV Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	<p>Ketoconazol en Viramune dienen niet gelijktijdig te worden gegeven.</p>

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTACIDA		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen. Nevirapine C_{min} ↑ 1,07	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met Viramune
ANTITROMBOTICA		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.
ANTICONCEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C_{max} ↔ DMPA C_{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C_{max} ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van Viramune veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en Viramune gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} NV EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12) NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} NV NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	Hormonale geboortebeperkingsmethodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die Viramune gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met Viramune zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
DRUGSGEBRUIK		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C_{min} NV Methadon C_{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met Viramune-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadondosis te worden aangepast.

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Het sint-janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van het geneesmiddel en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten dienen niet met Viramune te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van sint-janskruid. De dosis Viramune moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met sint-janskruid.

Overige informatie:

Nevirapinemetabolieten: studies in humane lever-microsomen toonden aan dat de vorming van gehydroxyleerde nevirapine metabolieten niet beïnvloed werd door de aanwezigheid van dapson, rifabutine, rifampicine en trimethoprim/sulfamethoxazol. Ketoconazol en erythromycine remden de vorming van deze metabolieten significant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen naast een oraal anticonceptivum aanvullende anticonceptie te gebruiken, omdat nevirapine de plasmaconcentratie van orale anticonceptiva kan verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

De beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor foetale/neonatale toxiciteit of toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen. Er is geen waarneembare teratogeniteit gevonden tijdens reproductie-onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4 waarde van meer dan 250 cellen/mm³ en detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma (≥ 50 kopieën/ml), dient daarmee rekening te worden gehouden bij het bepalen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij voorbehandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare viral load (minder dan 50 kopieën/ml van HIV-1 in plasma) en een CD4 waarde van meer dan 250 cellen/mm³ hadden ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervertegenwoordigd.

Borstvoeding

Nevirapine passeert de placenta gemakkelijk en wordt teruggevonden in de moedermelk.

Aanbevolen wordt dat moeders met een HIV infectie geen borstvoeding geven aan hun kinderen, om het risico van postnatale transmissie van HIV te vermijden en dat moeders moeten stoppen met het geven van borstvoeding wanneer zij nevirapine gebruiken.

Vruchtbaarheid

In reproductie-toxicologie-onderzoeken werden bij ratten aanwijzingen gevonden voor een verstoring van de fertiliteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen specifiek onderzoek naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient echter geadviseerd te worden dat zij bijwerkingen, zoals vermoeidheid, kunnen ervaren tijdens de behandeling met Viramune. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid zijn, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

a. Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de Viramune behandeling, in al het klinisch geneesmiddelenonderzoek, waren rash, allergische reacties, hepatitis, afwijkende leverfunctie testen, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn en myalgie.

Postmarketing surveillance laat zien dat de meest ernstige bijwerkingen van nevirapine zijn: het Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen, gekarakteriseerd door rash met constitutionele symptomen zoals koorts, arthralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

b. Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van Viramune, zijn gemeld. De geschatte frequenties zijn gebaseerd op gepoolde data van klinische studies en betreffen bijwerkingen die Viramune-gerelateerd worden beschouwd.

De frequentie is gebaseerd op de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak granulocytopenie*
Soms anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria)
Soms anafylactische reactie**
Zelden geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak misselijkheid, braken, buikpijn, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,9%)
Soms	geelzucht
Zelden	snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak	uitslag (12,5%)
Soms	stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,2%), angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms	artralgie, myalgie
------	--------------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak	pyrexie, vermoeidheid
------	-----------------------

Onderzoeken

Vaak	afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie)
Soms	bloedfosfor verlaagd***, bloeddruk verhoogd***

* In studie 1100.1090, waaruit het merendeel van de meldingen afkomstig is (n=28), hadden patiënten die placebo kregen een hogere incidentie van gevallen van granulocytopenie (3,3%) dan patiënten die nevirapine kregen (2,5%).

** Deze bijwerking is gemeld tijdens postmarketinggebruik en is niet waargenomen tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek. De frequentie-indeling werd geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 2718).

*** Deze bijwerking werd waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij gelijktijdig gebruik van tenofovir/emtricitabine.

c. Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

Antiretrovirale combinatietherapie, ging bij HIV-patiënten gepaard met een herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie), waaronder verlies van perifere en faciaal subcutaan vet, toegenomen intra-abdominaal en visceraal vet, borsthypertrofie en accumulatie van dorsocervicaal vet (buffalo hump).

Antiretrovirale combinatietherapie ging gepaard met metabole stoornissen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insuline resistentie, hyperglycemie en hyperlactatemie (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld wanneer nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale middelen werd gebruikt: pancreatitis, perifere neuropathie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen worden over het algemeen in verband gebracht met de andere antiretrovirale middelen en kunnen worden verwacht wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met andere middelen; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de nevirapine-behandeling. Er zijn enkele gevallen van lever-nierfalen syndroom gemeld.

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Huid en subcutane weefsels

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag (rash). Aan Viramune toe te schrijven huiduitslag treedt op bij 12,5% van de patiënten behandeld met combinatietherapie in gecontroleerde onderzoeken.

De rash bestaat gewoonlijk uit milde tot matig-ernstige, maculopapuleuze, erythematuze huiduitslag, met of zonder jeuk, op de romp, het gezicht en de armen en benen. Overgevoeligheid (anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria) zijn gemeld. Rashes zijn geïsoleerd of treden op bij een geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen, gekenmerkt door huiduitslag gepaard gaande met constitutionele symptomen als koorts, arthralgie/gewrichtspijn, myalgie/spierpijn, lymfadenopathie plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie.

Ernstige en levensbedreigende huidreacties bij patiënten die met nevirapine werden behandeld, waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS) en, toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn voorgekomen. Er zijn fatale gevallen van SJS, TEN en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen gemeld. Het merendeel van de ernstige vormen van rash trad op in de eerste 6 weken van de behandeling; enkele patiënten met ernstige rash moesten in het ziekenhuis opgenomen worden waarvan er één een chirurgische ingreep moest ondergaan (zie rubriek 4.4).

Lever en gal

De meest geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek is een verhoging in de leverfunctie-tests (LFTs), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT totaal bilirubine en alkalische fosfatase. Asymptomatische verhogingen van GGT spiegels komen het meest voor. Gevallen van geelzucht zijn gemeld. Gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met nevirapine. De beste indicator voor ernstige bijwerkingen van de lever waren verhoogde basale leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

d. Pediatriche patiënten

Klinisch onderzoek bij totaal 361 kinderen, van wie de meeste een combinatie behandeling met zidovudine of/en stavudine kregen, laten zien dat de meest frequent gerapporteerde, aan nevirapine gerelateerde bijwerkingen dezelfde zijn als de in volwassenen waargenomen bijwerkingen. Granulocytopenie werd bij kinderen vaker gezien. In een openlabel studie (ACTG 180) trad geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie op bij 5/37 (13,5%) van de patiënten. In ACTG 245, een dubbelblinde placebogecontroleerd onderzoek, was de frequentie van ernstige geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie 5/305 (1,6%). Op zichzelf staande gevallen van het Stevens-Johnson syndroom of het Stevens-Johnson/toxische epidermale necrolyse transitie syndroom zijn bij deze populatie gerapporteerd.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van Viramune met doseringen van 800 tot 6000 mg per dag gedurende 15 dagen. Patiënten kregen last van oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, pulmonaire infiltraten, rash, duizeligheid, braken, stijging van transaminase-waarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatriche patiënten

Er is een geval gemeld van ruime onbedoelde overdosering bij een pasgeborene. De binnengekregen dosis bedroeg 40 keer de aanbevolen dosis van 2 mg/kg/dag. Er werd lichte geïsoleerde neutropenie en

hyperlactatemie waargenomen; binnen een week verdwenen deze vanzelf, zonder enige klinische complicaties. Een jaar later verliep de ontwikkeling van het betreffende kind nog steeds normaal.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische groep: antivirale middelen voor systemisch gebruik, non nucleoside reverse transcriptase remmer, ATC-code: J05A G01

Werkingsmechanisme

Nevirapine is een NNRTI van HIV-1. Nevirapine is een niet-competitieve remmer van HIV-1 reverse transcriptase, maar het heeft geen remmend effect van biologische betekenis op HIV-2 reverse transcriptase of op eukaryotische DNA-polymerases α , β , γ , of δ .

Antivirale activiteit *in vitro*

Nevirapine had een mediane EC₅₀-waarde (50% inhibitie concentratie) van 63 nM tegen een paneel van groep M HIV-1 isolaten van clades A, B, C, D, F, G en H, en circulerende recombinante vormen (CRF), CRF01 AE, CRF02 AG en CRF12 BF die zich repliceren in humane embryonale nier-293-cellen. In een paneel van 2923 klinische, voornamelijk subtype B HIV-1, isolaten was de gemiddelde EC₅₀-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC₅₀-waarden zijn gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, monocyt ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van groep O HIV-1 of HIV-2.

Nevirapine in combinatie met efavirenz liet een sterke antagonistische anti-HIV-1 activiteit zien *in vitro* (zie rubriek 4.5) en was additief tot antagonistisch in combinatie met de proteaseremmer ritonavir of de fusieremmer enfuvirtide. Nevirapine liet een additieve tot synergistische anti-HIV-1 activiteit zien in combinatie met de proteaseremmers amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir en tipranavir, en de NRTI's abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir en zidovudine. De anti-HIV-1 activiteit van nevirapine werd *in vitro* geantagoniseerd door het anti-HBV geneesmiddel adefovir en door het anti-HCV geneesmiddel ribavirine.

Resistentie

HIV-1 isolaten met een verminderde (100-250-voudige) gevoeligheid voor nevirapine overleven in cellijnen. Genotypische analyse toonde Y181C en/of V106A mutaties aan in het HIV-1 RT gen, afhankelijk van de virusstam en de gebruikte cellijn. De tijdsduur voor het ontstaan van nevirapine resistentie in een celcultuur was niet verschillend wanneer de selectie nevirapine bevatte in combinatie met verschillende andere NNRTI's.

Fenotypische en genotypische veranderingen in HIV-1-isolaten van patiënten die niet eerder behandeld waren, die nevirapine (n=24) of nevirapine en ZDV (n=14) kregen, werden geobserveerd in fase I/II onderzoeken gedurende 1 tot ≥ 12 weken. Na 1 week monotherapie met nevirapine, hadden isolaten van 3/3 patiënten een verminderde gevoeligheid voor nevirapine in een celcultuur. Eén of meer van de RT-mutaties die resulteren in aminozuursubstituties K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C en G190A werden gezien in HIV-1-isolaten van sommige patiënten binnen 2 weken nadat de therapie was gestart. In de achtste week van monotherapie met nevirapine, had 100% van de geteste patiënten (n=24) HIV-1 isolaten met een >100 -voudig verminderde gevoeligheid voor nevirapine in een celcultuur vergeleken met de uitgangswaarde en deze hadden één of meer van de met nevirapine geassocieerde resistentiemutaties in het RT. Negentien van deze patiënten (80%) hadden Y181C mutaties, onafhankelijk van de dosering.

Genotypische analyse van isolaten van antiretrovirale therapie-naïeve patiënten, bij wie virologisch falen optrad (n=71), die éénmaal daags nevirapine kregen (n=25) of tweemaal daags (n=46) in

combinatie met lamivudine en stavudine gedurende 48 weken, liet zien dat isolaten van respectievelijk 8/25 en 23/46 patiënten één of meer van de volgende NNRTI's resistentie-geassocieerde mutaties bevatte: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/m, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

Kruisresistentie

In vitro is het snel ontstaan van HIV-stammen die kruisresistentie vertoonden ten opzichte van NNRTI's waargenomen. Kruisresistentie tegen delavirdine en efavirenz wordt verwacht na virologisch falen met nevirapine. Afhankelijk van de resultaten van de resistentietest, zou vervolgens een etravirinekuur kunnen worden gebruikt. Kruisresistentie tussen nevirapine en HIV PI's, HIV integrase remmers of HIV entreeremmers is onwaarschijnlijk omdat de enzymen, waartegen de therapieën zijn gericht, verschillend zijn. Evenzo is de kans op kruisresistentie tussen nevirapine en NRTI's klein omdat de moleculen verschillende bindingsplaatsen hebben op de reverse transcriptase.

Klinische uitkomsten

Viramune is onderzocht bij zowel therapie-naïeve patiënten als bij voorbehandelde patiënten.

Studies bij therapie-naïeve patiënten

2NN studie

De 'double non-nucleoside' (2NN) studie was een gerandomiseerde, open-label, multicentrum, prospectieve studie waarin de NNRTI's nevirapine en efavirenz apart en in combinatie met elkaar werden vergeleken.

1216 antiretrovirale therapie-naïeve patiënten met plasma HIV-1 RNA > 5000 kopieën/ml als uitgangswaarde kregen éénmaal daags 400 mg Viramune, tweemaal daags 200 mg Viramune, éénmaal daags 600 mg efavirenz of éénmaal daags 400 mg Viramune en 800 mg efavirenz, plus stavudine en lamivudine gedurende 48 weken.

Het primaire eindpunt, falende behandeling, was gedefinieerd als minder dan 1 log₁₀ afname in plasma HIV-1 RNA tijdens de eerste 12 weken, of twee opeenvolgende metingen van meer dan 50 kopieën/ml vanaf week 24, of ziekteprogressie (nieuw Centres for Disease Control and Prevention klasse C gebeurtenis of de dood), of een verandering van de toegewezen behandeling.

De mediane leeftijd was 34 jaar en bijna 64% van de patiënten was van het mannelijke geslacht, het mediane aantal CD4 cellen was respectievelijk 170 en 190 cellen per mm³ in de groep die tweemaal daags Viramune kreeg en de groepen die efavirenz kregen. Er waren geen significante verschillen qua demografie en uitgangswaardes tussen de behandelgroepen.

De vooraf vastgelegde primaire vergelijking van de werkzaamheid was tussen de groep die tweemaal daags met Viramune werd behandeld en de groep die met efavirenz werd behandeld. Details over de primaire vergelijking van de werkzaamheid worden gegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aantal patiënten bij wie de behandeling faalde, onderdelen van de falende behandeling en aantal patiënten met een plasma HIV-RNA concentratie < 50 c/ml in week 48 (Intention-To-Treat (ITT) Analyse).

	Viramune 200 mg tweemaal daags (n = 387)	Efavirenz 600 mg éénmaal daags (n = 400)
Falende behandeling in of voor week 48, % (95% CI)	43,7% (38,7-48,8)	37,8% (33,0-42,7)
Onderdelen van het falen (%)		
Virologisch	18,9%	15,3%
Progressie	2,8%	2,5%
Verandering van behandeling	22,0%	20,0%
Permanente verandering van NNRTI (n)	61	51
Tijdelijke discontinuering van NNRTI (n)	13	8
Additionele antiretrovirale geneesmiddelen (n)	1	1
Ongeoorloofde verandering van NNRTI (n)	1	1
Nooit gestart met ART* (n)	9	19
Plasma HIV-1 RNA concentratie <50 c/ml bij 48 weken, % (95% CI)	65,4% (60,4-70,1)	70,0% (65,2-74,5)

*ART = antiretrovirale therapie

Hoewel, globaal gezien, het aantal falende behandelingen lager was in de efavirenz groep dan in de groepen die éénmaal of tweemaal daags nevirapine kregen, toonden de bevindingen uit deze studie niet aan dat, gelet op falende behandeling, behandeling met efavirenz superieur is ten opzichte van een tweemaal daagse behandeling met nevirapine. Echter, equivalentie binnen een 10% marge voor deze behandelgroepen kon niet worden aangetoond ook al was de studie ontoereikend voor een dergelijke analyse. Tweemaal daags Viramune en efavirenz verschilden niet significant ($p = 0,091$) qua werkzaamheid bepaald door de incidentie van falende behandeling. Er was ook geen significant verschil tussen de tweemaal daagse behandeling met Viramune en de behandeling met efavirenz gelet op de onderdelen van de falende behandeling, waaronder virologisch falen.

Gelijktijdig gebruik van nevirapine (400 mg) met efavirenz (800 mg) werd in verband gebracht met de hoogste frequentie van klinische bijwerkingen en het hoogste aantal falende behandelingen (53,1%). Omdat een regime van nevirapine plus efavirenz geen additionele werkzaamheid had en meer bijwerkingen veroorzaakte dan beide geneesmiddelen afzonderlijk, wordt een dergelijk regime niet aangeraden.

Twintig procent van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen toegewezen en 18% van de patiënten die efavirenz kregen toegewezen hadden tenminste één klasse 3 of 4 klinische bijwerking. Klinische hepatitis kwam als klinische bijwerking voor bij 10 (2,6%) van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen en bij 3 (0,5%) van de patiënten die efavirenz kregen. Het percentage patiënten met tenminste één klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit was 8,3% in de tweemaal daags nevirapine groep en 4,5% in de efavirenz groep. Van de patiënten met klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit, was het percentage met een hepatitis B of hepatitis C coïnfectie 6,7% en 20% in de tweemaal daags nevirapine groep, 5,6% en 11,1% in de efavirenz groep.

2NN drie-jarig follow-up studie

Dit is een retrospectieve multicentrum studie waarin de antivirale werkzaamheid over een periode van 3 jaar van Viramune en efavirenz in combinatie met stavudine en lamivudine in 2NN patiënten van week 48 tot week 144 werd vergeleken. Patiënten die deelnamen aan de 2NN studie en die actief deelnamen aan de follow-up toen in week 48 de studie werd gesloten en die nog steeds werden behandeld in de studiekliniek, werden gevraagd deel te nemen aan deze studie. Primaire eindpunten van de studie (percentage patiënten met falende behandeling) en secundaire eindpunten van de studie alsmede backbone therapie waren hetzelfde als in de originele 2NN studie.

Tabel 2 geeft de belangrijkste resultaten over de werkzaamheid uit deze studie weer.

Tabel 2: Aantal patiënten met falende behandeling, onderdelen van falende behandeling, en aantal patiënten met plasma HIV-RNA concentratie < 400 kopieën/ml, tussen week 49 en 144 (ITT analyse).

	Viramune 200 mg tweemaal daags (n=224)	Efavirenz 600 mg éénmaal daags (n=223)
Falende behandeling (%)	35,7	35,0
Virologisch falen (>400 c/ml) (%)	5,8	4,9
pVL <400 c/ml in week 144 (%)	87,2	87,4
CD4 verhoging (cellen/mm ³)	+135	+130
Ziekte progressie / dood (%)	5,8	6,3

In deze studie werd een blijvende respons op Viramune gedurende tenminste 3 jaar gedocumenteerd. Equivalentie binnen een marge van 10% werd aangetoond tussen behandeling met tweemaal daags 200 mg Viramune en efavirenz gelet op falende behandeling. Zowel het primaire ($p = 0,92$) als het secundaire eindpunt vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen efavirenz en tweemaal daags 200 mg Viramune.

Studies in voorbehandelde patiënten

NEFA studie

De NEFA studie was een gecontroleerde prospectieve gerandomiseerde studie waarin de behandel mogelijkheden werden geëvalueerd voor patiënten die overgingen van een behandeling gebaseerd op een proteaseremmer (PI) met een ondetecteerbare virale load, naar een regime met Viramune, efavirenz of abacavir.

In de studie werden willekeurig 460 volwassenen, die twee nucleoside reverse-transcriptase remmers namen en tenminste één PI en van wie de plasma HIV-1-RNA-waarden minimaal de zes voorafgaande maanden lager waren dan 200c/ml, aangewezen om over te gaan van de PI naar Viramune (155 patiënten), efavirenz (156 patiënten), of abacavir (149 patiënten).

Het primaire eindpunt van de studie was dood, progressie tot acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), of een verhoging van de HIV-1-RNA-waarden tot 200 kopieën of meer per milliliter. De belangrijkste resultaten met betrekking tot het primaire eindpunt zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Resultaat van de therapie 12 maanden na het overgaan van een therapie gebaseerd op PI

	Viramune (n=155)	Efavirenz (n=156)	Abacavir (n=149)
	Aantal patiënten		
Dood	1	2	1
Progressie tot AIDS	0	0	2
Virologisch falen	14	7	16
Tijdens het nemen van medicatie	8	5	16
Na verandering van medicatie	6	2	0
Verloren voor follow-up	3	6	8
Veranderde medicatie zonder virologisch falen	20	29	9
Respons; nog steeds op medicatie na 12 maanden	117	112	113

Na 12 maanden waren de Kaplan-Meier schattingen van de waarschijnlijkheid dat het eindpunt werd bereikt 10 % in de Viramune groep, 6% in de efavirenz groep en 13 % in de abacavir groep ($p = 0,10$ volgens een intention-to-treat analyse).

De globale incidentie van bijwerkingen was significant lager (61 patiënten, of 41%) in de abacavir groep dan in de nevirapine groep (83 patiënten, of 54%) of de efavirenz groep (89 patiënten, of 57%).

Significant minder patiënten stopten met het innemen van de medicatie in verband met bijwerkingen in de abacavir groep (9 patiënten, of 6%) dan in de nevirapine groep (26 patiënten, of 17%) of in de efavirenz groep (27 patiënten, of 17%) (zie onderstaande tabel).

Aantal patiënten met één of meer bijwerkingen*									
Bijwerking	Nevirapine (N=155)			Efavirenz (N=156)			Abacavir (N=149)		
	Een bijwer- king	Klasse 3 of 4 bijwer- king	Bijwer- king met als gevolg disconti- nuering	Een bijwer- king	Klasse 3 of 4 bijwer- king	Bijwer- king met als gevolg disconti- nuering	Een bijwer- king	Klasse 3 of 4 bijwer- king	Bijwer- king met als gevolg disconti- nuering
Aantal patiënten (percentage)									
Klinisch									
- Neuropsychiatrisch	11	6	6	48	22	19	14	1	0
- Huid	20	13	12	11	3	3	7	0	0
- Gastrointestinaal	6	2	0	8	4	4	12	2	1
- Systemisch**	7	1	1	5	2	0	10	8	8
- Anders	25	8	1	11	5	1	12	3	0
Laboratorium									
- Verhoogd aminotransferase- niveau	12	6	4	4	1	0	5	1	0
- Hyperglykemie	2	2	2	2	2	0	1	1	0
Totaal	83 (54) ***	38	26 (17) ****	89 (57) ***	39	27 (17) ****	61 (41) ***	16	9 (6) ****

* Een klasse 3 bijwerking was gedefinieerd als ernstig, en een klasse 4 bijwerking als levensbedreigend

** Overgevoelighedsreacties vielen onder systemische bijwerkingen

*** P=0,02 met de chi-square test

**** P=0,01 met de chi-square test

Perinatale transmissie

In de HIVNET 012 studie uitgevoerd in Kampala (Oeganda) werd de werkzaamheid geëvalueerd van Viramune om verticale transmissie van HIV-1-infectie te voorkomen. Moeders kregen alleen antiretrovirale studiemedicatie tijdens deze studie. Moeder-kind koppels werden gerandomiseerd voor oraal Viramune (moeder: 200 mg bij aanvang van de weeën; baby 2 mg/kg binnen 72 uur na de geboorte), of een ultra-kort behandelingsregime met zidovudine (moeder: 600 mg bij aanvang van de weeën en 300 mg elke 3 uur tot aan de bevalling; baby tweemaal daags 4 mg/kg gedurende 7 dagen). Het cumulatieve HIV-1 infectiecijfer bij de kinderen op 14 – 16 weken was 13,1 % (n=310) in de Viramune groep, versus 25,1 % (n=308) in de ultra-korte zidovudine groep (p=0,00063).

In een studie waarin zuigelingen van HIV-geïnfecteerde moeders werden behandeld met placebo of een enkele dosis nevirapine, werden 30 HIV-geïnfecteerde zuigelingen, van wie 15 placebo kregen en 15 nevirapine, daaropvolgend behandeld met nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Virologisch falen na zes maanden behandeling met nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, kwam bij significant meer zuigelingen voor die daarvoor een enkele dosis nevirapine hadden gekregen (10 van de 15) dan bij zuigelingen die daarvoor een placebo hadden gekregen (1 van de 15). Dit toont aan dat bij zuigelingen, die ter voorkoming van moeder-kind transmissie eerst werden behandeld met een enkele dosis nevirapine, de werkzaamheid van Viramune,

als onderdeel van een combinatietherapie die zij krijgen voor hun eigen gezondheid, kan zijn verminderd.

Een studie waarin vrouwen die een enkele dosis nevirapine kregen ter voorkoming van perinatale transmissie van HIV-1, werden behandeld met Viramune in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor hun eigen gezondheid, hadden 29 van de 123 (24%) virologisch falen, en hadden 5 (38%) van de 13 vrouwen met een aangetoonde HIV-1 uitgangresistentie tegen Viramune virologisch falen. Dit toont aan dat bij vrouwen die eerst alleen worden behandeld met een enkele dosis nevirapine ter voorkoming van HIV-1 transmissie van moeder op kind, de werkzaamheid van Viramune als onderdeel van een combinatie therapie die zij ontvangen voor hun eigen gezondheid, kan zijn verminderd.

Een blinde gerandomiseerde klinische studie bij vrouwen die al gedurende de zwangerschap antiretrovirale therapie gebruikten (PACTG 316) liet geen verdere reductie van verticale HIV-1 transmissie zien wanneer de moeder en het kind een eenmalige doses Viramune tijdens de bevalling respectievelijk na de geboorte kregen. HIV-1 transmissie waarden waren in beide behandelingsgroepen even laag (1,3% in de Viramune groep, 1,4% in de placebo groep). De verticale transmissie daalde noch bij vrouwen met HIV-1 RNA beneden de kwantificatielimit noch bij vrouwen met HIV-1 RNA boven de kwantificatielimit voorafgaand aan de partus. Van de 95 vrouwen die tijdens de bevalling Viramune ontvingen, ontwikkelde 15% 6 weken na de bevalling nevirapine resistente mutaties.

De klinische relevantie van deze gegevens in Europese populaties is niet vastgesteld. Verder kan, wanneer Viramune in een enkelvoudige dosis wordt gebruikt ter preventie van de verticale transmissie van HIV-1-infecties, het risico van hepatotoxiciteit bij moeder en kind niet worden uitgesloten.

Pediatrie patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapine doseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het CD4-celpercentage waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de viral load. In deze 48-weken-durende studie deden zich in geen van beide doseringgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Viramune tabletten en suspensie voor oraal gebruik hebben een vergelijkbare biologische beschikbaarheid en zijn uitwisselbaar bij doses tot en met 200 mg.

Absorptie: Nevirapine wordt gemakkelijk geabsorbeerd (> 90 %) na orale toediening, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij volwassenen met een HIV-1-infectie. De absolute biologische beschikbaarheid bij 12 gezonde volwassenen na toediening van één dosis bedroeg 93 ± 9 % (gemiddelde \pm SD) voor een tablet van 50 mg en 91 ± 8 % voor een orale oplossing. Maximale plasma-nevirapineconcentraties van $2 \pm 0,4$ µg/ml (7,5 µM) werden 4 uur na een enkele dosis van 200 mg bereikt. Na meerdere doses, blijken nevirapine piekconcentraties lineair toe te nemen in de dosISRANGE van 200 tot 400 mg/dag. Literatuur gegevens van 20 HIV geïnfecteerde patiënten duiden op steady-state C_{max} van 5,74 µg/ml (5,00-7,44) en een C_{min} of 3,73 µg/ml (3,20-5,08) met een AUC van 109,0 h·µg/ml (96,0-143,5) bij patiënten die 200 mg nevirapine tweemaal daags innemen. Overige gepubliceerde data ondersteunen deze conclusies. Langere termijn effectiviteit blijkt het meest waarschijnlijk bij patiënten wiens nevirapine dal spiegels boven de 3,5 µg/ml liggen.

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolumen (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09$ l/kg, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60 % gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 µg/ml. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht (n = 6) bedroegen 45 % (\pm 5 %) van de

concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

Biotransformatie en eliminatie: *In vivo* onderzoeken bij mensen en *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine intensief gebiotransformeerd wordt via cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A-familie, hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/excretie-onderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg ¹⁴C-nevirapine gegeven. Ongeveer 91,4 ± 10,5 % van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was (81,3 ± 11,1 %), vergeleken met de faeces (10,1 ± 1,5 %). Meer dan 80 % van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel (< 5 %) van de radioactiviteit in de urine (< 3 % van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

Nevirapine heeft een inducerende werking op hepatische cytochroom-P450 metabolische enzymen. Door zelfinductie neemt de klaring van nevirapine na orale toediening ongeveer 1,5 tot 2 maal toe wanneer de behandeling voortgezet wordt van één enkele dosis naar twee tot vier weken lang een dosis van 200-400 mg/dag. Zelfinductie resulteert ook in een overeenkomstige afname in de halfwaardetijd van nevirapine in plasma van ongeveer 45 uur (enkele dosis) tot ongeveer 25-30 uur na meervoudige dosering van 200-400 mg/dag.

Speciale groepen:

Renale disfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) of ernstige renale disfunctie ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5 % afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxy-metabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapinebehandeling met een extra dosering van 200 mg Viramune na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min is daarentegen geen aanpassing van de nevirapinedosering noodzakelijk.

Leverdisfunctie: Er is een onderzoek bij steady state uitgevoerd, waarin 46 patiënten met milde (n=17; Ishak Score 1-2), matige (n=20; Ishak Score 3-4), of ernstige (n=9; Ishak Score 5-6, Child-Pugh A bij 8 patiënten, voor 1 Child-Pugh score niet van toepassing) leverfibrose als een maat voor leverinsufficiëntie werden vergeleken.

De patiënten in het onderzoek kregen antiretrovirale therapie bestaande uit Viramune 200 mg tweemaal daags gedurende tenminste 6 weken voor de farmacokinetische bepalingen, met een mediane duur van de therapie van 3,4 jaar. De meervoudige doses farmacokinetiek van nevirapine en de vijf oxidatieve metabolieten werd niet gewijzigd.

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter nevirapine dalspiegels boven 9000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dalspiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gevolgd met betrekking tot symptomen van geneesmiddel-geïnduceerde toxiciteit.

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg nevirapine bij HIV-negatieve patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, n=6 ; Child-Pugh B, n=4) is onderzocht, werd bij een Child-Pugh B patiënt met ascites een significante toename in de AUC van nevirapine gezien. Dit suggereert dat patiënten met een verslechterende leverfunctie en ascites risico hebben op een ophoping van nevirapine in de systemische circulatie. Omdat nevirapine zijn eigen metabolisme induceert bij meervoudige doses, kan het zijn dat dit enkelvoudige dosis onderzoek niet de invloed reflecteert van leverinsufficiëntie op meervoudige doses farmacokinetiek (zie rubriek 4.4).

In het multinationale 2NN-onderzoek werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) had effect op de nevirapine-klaring. De farmacokinetiek van nevirapine in HIV-1 geïnfecteerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 19-68 jaar) of door ras (negroïde, hispanic of blank). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar.

Pediatrie patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durend onderzoek bij kinderen in Zuid-Afrika met 123 HIV-1 positieve, therapie-naïeve patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (BI 1100.1368); en een gecombineerde analyse van 5 'Paediatric AIDS Clinical Trials Group' (PACTG) onderzoeken met in totaal 495 patiënten in de leeftijd van 14 dagen tot 19 jaar.

Farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd variërend van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep lieten zien dat de klaring van nevirapine toenam met toenemende leeftijd overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m² éénmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

De gecombineerde analyse van 'Paediatric AIDS Clinical Trials Group' (PACTG) protocollen 245, 356, 366, 377 en 403 maakte evaluatie van paediatrische patiënten jonger dan 3 maanden mogelijk (n=17). De waargenomen plasmaconcentraties van nevirapine lagen binnen het gebied zoals waargenomen bij volwassenen en de rest van de paediatrische populatie, maar er was meer variatie tussen de patiënten, vooral in de tweede levensmaand.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de niet-klinische gegevens, gebaseerd op de conventionele onderzoeken op veiligheid, farmacologie, herhaalde dosis-toxiciteit en genotoxiciteit komen geen speciale risico's naar voren voor mensen anders dan degenen die zijn gezien in de klinische onderzoeken. In carcinogeniteitsstudies induceert nevirapine levertumoren bij ratten en muizen. Deze bevindingen houden hoogstwaarschijnlijk verband met het feit dat nevirapine een sterke leverenzyminductor is, en zijn niet te wijten aan een genotoxisch effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

carbomeer,
methylparahydroxybenzoaat (E218)
propylparahydroxybenzoaat (E216)
sorbitol

sucrose
polysorbaat 80
natriumhydroxyde (voor instellen pH)
gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het geneesmiddel moet binnen 6 maanden na het openen van de verpakking worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorzorgen bewaardcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte high density polyethyleen (HDPE) flacons bestaande uit een tweedelig kinderveilige sluiting. (het buitenste omhulsel bestaat uit high density polyethyleen, het binnenste uit natuurlijk polypropyleen) met een low density polyethyleen (LDPE) schuimrubberen vulling. Elke flacon bevat 240 ml suspensie voor oraal gebruik.

Helder polypropyleen 5 ml spuitje met een siliconen rubberen zuiger.

Helder low density polyethyleen hulpstuk.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Instructie voor gebruik:

Het benodigde doseervolume moet met behulp van bijgevoegde spuitje en hulpstuk afgemeten worden, zoals in onderstaande stappen 1 – 5 wordt beschreven. Het maximale volume dat met het spuitje afgemeten kan worden is 5 ml. Voor grotere doseervolumes moeten stappen 3 – 5 worden herhaald.

1. Schud de flacon voorzichtig.
2. Bevestig (door eerst te drukken en dan te draaien) het hulpstuk op de open flaconhals.
3. Breng het spuitje in het hulpstuk.
4. Keer de flacon.
5. Zuig het benodigde doseervolume op.

De flacon kan goed worden afgesloten met de flexibele dop van het hulpstuk. Viramune suspensie voor oraal gebruik moet binnen 6 maanden na het openen van de flacon worden gebruikt.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein,
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/055/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 juni 1999

Datum van laatste hernieuwing: 5 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 juni 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>