

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 100 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg nevirapine (watervrij).

Hulpstof met bekend effect

Een tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Gele, ronde en biconvexe tabletten met verlengde afgifte. De tabletten met verlengde afgifte hebben een diameter van ongeveer 9 mm, met de inscriptie V01 aan de ene zijde en het bedrijfslogo op de andere zijde. De tablet met verlengde afgifte mag niet worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Viramune is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1 geïnfecteerde adolescenten en kinderen van drie jaar en ouder die in staat zijn tabletten te slikken (zie rubrieken 4.2).

Tabletten met verlengde afgifte zijn niet geschikt voor de 14-daagse gewenningsperiode voor patiënten die met nevirapine starten. Voor deze periode dienen andere toedieningsvormen van nevirapine gebruikt te worden, zoals tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik (zie rubriek 4.2).

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten

De dosering van Viramune tabletten met verlengde afgifte kan bepaald worden op basis van het gewicht of het lichaamsoppervlak van de patiënt.

Gewenningsdosering met Viramune 200 mg tabletten of Viramune 50 mg / 5 ml suspensie voor oraal gebruik (gedurende de eerste 14 dagen):

Alle pediatrie patiënten dienen de therapie te starten met 150 mg/m² (berekend met de formule van Mosteller) of 4 mg / kg lichaamsgewicht eenmaal per dag toegediend gedurende de eerste 14 dagen. Deze gewenningsperiode dient te worden gebruikt omdat gebleken is dat dit de incidentie van huiduitslag vermindert. De gewenningsperiode is niet nodig als de patiënt al chronisch behandeld wordt met Viramune 200 mg tabletten of Viramune suspensie voor oraal gebruik tweemaal per dag.

Eenmaaldaagse onderhoudsdosering met Viramune tabletten met verlengde afgifte (na de gewinning): De aanbevolen orale doses voor pediatrie patiënten op basis van hun lichaamsoppervlak zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Aanbevolen dosering bij pediatrie patiënten op basis van lichaamsoppervlak na de gewenningsperiode

Lichaamsoppervlak (m ²)	Dosis Viramune tabletten met verlengde afgifte (mg)
0,58-0,83	200 (2 x 100 mg)
0,84-1,16	300 (3 x 100 mg)
≥ 1,17	400 (1 x 400 mg)

Formule van Mosteller: lichaams oppervlak = (m²) = $\sqrt{((\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)})/3600)}$

De aanbevolen orale doses voor pediatrie patiënten op basis van hun gewicht zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De aanbevolen dosis bij pediatrie patiënten op basis van het gewicht is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, met verschillende aanbevolen doses voor kinderen in de leeftijd van 3 tot < 8 jaar en voor kinderen van 8 jaar en ouder.

Gewicht (kg) bij patiënten jonger dan 8 jaar	Gewicht (kg) bij patiënten van 8 jaar en ouder	Dosis (mg) van Viramune tabletten met verlengde afgifte
12,5 – 17,8	17,9 – 31,2	200 (2 x 100 mg)
17,9 – 24,9	31,3 – 43,7	300 (3 x 100 mg)
25 en meer	43,8 en meer	400 (1 x 400 mg)

Het gewicht of lichaamsoppervlak dient bij alle pediatrie patiënten regelmatig gecontroleerd te worden om te beoordelen of aanpassing van de dosering noodzakelijk is.

Viramune dient met ten minste twee aanvullende antiretrovirale middelen te worden gecombineerd. Voor de gelijktijdig toegediende therapieën dient de aanbevolen dosering van de fabrikant te worden gevolgd.

Indien binnen 12 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 12 uur verstreken is, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Bovendien is een toedieningsvorm met directe afgifte, in de vorm van een suspensie voor oraal gebruik, beschikbaar voor alle leeftijdsgroepen voor een tweemaaldaagse toediening (zie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken).

Kinderen jonger dan 3 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Viramune tabletten met verlengde afgifte bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is een suspensie voor oraal gebruik met directe afgifte beschikbaar voor patiënten jonger dan 3 jaar en alle overige leeftijdsgroepen (zie de betreffende Samenvatting van Productkenmerken).

Overwegingen bij het doseren

Tijdens de behandeling dient de totale dagelijkse dosis voor iedere patiënt niet meer dan 400 mg te bedragen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om Viramune iedere dag zoals voorgeschreven in te nemen.

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode huiduitslag ontwikkelen, dient de behandeling met Viramune tabletten met verlengde afgifte pas te worden gestart wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De gewenningsdosering van eenmaal per dag Viramune met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. 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 met Viramune met directe afgifte.

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de Viramune therapie is vereist (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine van een preparaat met directe afgifte te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met $CL_{cr} \geq 20$ ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2. Bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om na elke dialyse patiënten een extra dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte te geven, die overeenkomt met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte; dit helpt de gevolgen van de dialyse op de nevirapineklaring te compenseren. Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en Viramune met directe afgifte zal moeten worden gebruikt.

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). Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en Viramune met directe afgifte zal moeten worden gebruikt.

Wijze van toediening

De tabletten met verlengde afgifte dienen te worden ingenomen met vloeistof en niet te worden gebroken of gekauwd. Viramune kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Herbehandeling van 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.

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

Gelijktijdige toediening van kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, 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 lever- 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 bijwerkingen aan de lever bij patiënten met een detecteerbaar plasma hiv-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥50 kopieën/ml, bij de start van nevirapine. 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 overgevoelighedsreacties ontwikkelen, dienen te stoppen met nevirapine en direct medisch advies in te winnen. Nevirapine mag niet opnieuw worden gestart na ernstige lever-, huid- of overgevoelighedsreacties (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 overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreacties (gekaracteriseerd door rash met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie) zie rubriek 4.4.

De toediening van Viramune 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 Viramune ondervinden is rhabdomyolyse waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van prednison (40 mg/dag) met Viramune met directe afgifte gedurende de eerste 14 dagen van de 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 therapie met nevirapine.

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering 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 gesteld dat zij de behandeling met Viramune tabletten met verlengde afgifte niet moeten beginnen tot een rash, die gedurende de 14-daagse gewenningsperiode van Viramune met directe afgifte is opgetreden, is verdwenen. De startdosering met eenmaal daags Viramune met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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 vermoedelijk 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 overgevoelighedsreactie 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 reacties 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 nevirapine-bevattende 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 bijwerkingen aan de lever. In een retrospectieve analyse van samengevoegde klinische studies met Viramune tabletten met directe afgifte hadden vrouwen 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 hadden een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. Bij voornamelijk 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 bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4-waarden <250 cellen/mm³ (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/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4-waarden <400 cellen/mm³). 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.

Bij patiënten die overgezet worden van een regime van tweemaal per dag Viramune met directe afgifte op eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte is er geen noodzaak voor een verandering in hun schema van controle.

Indien ASAT of ALAT $\geq 2,5$ 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 startdosering van eenmaal per dag Viramune met directe afgifte gedurende 14 dagen gevolgd door eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctie-afwijkingen 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 werkzaamheid van Viramune zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Viramune is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige hepatische leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, 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.

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

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 middelen kunnen afnemen. Daarom, en om het risico van hiv-transmissie te reduceren, worden barrière-voorbehoedsmiddelen (b.v. condoms) aangeraden. Wanneer postmenopauzale hormoonbehandeling plaatsvindt tijdens het gebruik van nevirapine, dient het therapeutische effect hiervan gecontroleerd te worden.

Gewicht en metabole parameters:

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

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 is de klinische relevantie van deze bevindingen niet bekend. Daarnaast heeft Viramune niet laten zien dat het glucosestoornissen veroorzaakt.

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 jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

De beschikbare farmacokinetische gegevens duiden erop dat gelijktijdig gebruik van rifampicine en nevirapine niet aan te bevelen is. Bovendien wordt gelijktijdig gebruik van de volgende middelen met Viramune niet aanbevolen: efavirenz, ketoconazol, delavirdine, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (in combinatie met cobicistat), atazanavir (in combinatie met ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (indien niet gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir) (zie rubriek 4.5).

Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.

Er zijn geen gegevens over de uitwisselbaarheid van 100 mg in vergelijking met 400 mg tabletten met verlengde afgifte en daarom dienen de tabletten met verlengde afgifte van 100 mg niet door volwassenen te worden ingenomen.

Lactose: Viramune tabletten met verlengde afgifte bevatten per maximale aanbevolen dagelijkse dosis 400 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lacstasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Enkele patiënten hebben gemeld dat zij restanten van de tabletten in hun ontlasting hebben gevonden, die soms op een intacte tablet leken. De beschikbare gegevens tot nu toe wijzen erop dat dit geen effect heeft op de therapeutische respons. Als patiënten restanten in hun ontlasting aantreffen, dienen zij gerustgesteld te worden dat dit geen effect heeft op de therapeutische werking.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende gegevens werden verkregen met behulp van Viramune tabletten met directe afgifte; het wordt echter verwacht dat deze voor alle toedieningsvormen gelden.

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 die 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 MIDDELLEN		
ANTIRETROVIRALE MIDDELLEN		
<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.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Viramune en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 isovormen in humane levermicrosomen niet.	Viramune en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
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. Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
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 (zie rubriek 4.4) 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 (zie rubriek 5.1 van Viramune formuleringen met directe afgifte voor de resultaten van de 2NN studie).
Delavirdine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
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 (zie rubriek 4.4).
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 (zie rubriek 4.4).
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.

Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen 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)	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	<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)	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.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	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) Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Bepaalde 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 nevirapine.	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		
Elvitegravir/ cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en Viramune zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van Viramune met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
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.
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	Rifabutine AUC \uparrow 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C _{min} \leftrightarrow 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C _{max} \uparrow 1,28 (1,09-1,51) Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine AUC \uparrow 1,24 (0,84-1,84) Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine C _{min} \uparrow 1,22 (0,86-1,74) Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine C _{max} \uparrow 1,29 (0,98-1,68) Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.	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.

Rifampicine 600 mg eenmaal daags	Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C _{min} NV Rifampicine C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C _{min} ↓ 0,32 Nevirapine C _{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.	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.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	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) Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Viramune is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} NV Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en Viramune dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-isoenzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Adefovir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Boceprevir	Boceprevir wordt deels gemetaboliseerd door CYP3A4/5. Gelijktijdige toediening van boceprevir en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren of remmen kunnen de blootstelling doen af- of toenemen. Plasmadalspiegels van boceprevir namen af bij gelijktijdige toediening met een NNRTI met een vergelijkbare metabole route als van nevirapine. Het klinische resultaat van de waargenomen afname van boceprevir dalspiegels is niet direct geëvalueerd.	Gelijktijdige toediening van boceprevir en Viramune wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP-isoenzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telaprevir	Telaprevir wordt in de lever omgezet door CYP3A. Het is een P-gp-substraat. Andere enzymen kunnen betrokken zijn bij het metabolisme. Gelijktijdige toediening van telaprevir en geneesmiddelen die CYP3A en/of P-gp induceren, kunnen de plasmaspiegel van telaprevir doen afnemen. Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen telaprevir en nevirapine. Echter, interactiestudies van telaprevir en NNRTI's met vergelijkbare metabole routes als van nevirapine toonden verlaagde spiegels aan van beide stoffen. Resultaten van interactiestudies van telaprevir en efavirenz geven aan dat voorzichtigheid geboden is bij gelijktijdige toediening van telaprevir en CYP450-inductoren.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van telaprevir en Viramune. Indien gekozen wordt voor gelijktijdige toediening met Viramune, dient een dosisaanpassing van telaprevir overwogen te worden.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

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	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} NV EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Hormonale geboortebeperingmethoden 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.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} NV NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
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.

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 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

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen orale anticonceptiva niet als enige methode voor geboorteregeling 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. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. 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 het vermogen om machines te bedienen

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter, patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zij bijwerkingen zoals vermoeidheid kunnen ervaren tijdens de behandeling met nevirapine. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid raken dienen zij potentieel gevaarlijke taken, zoals autorijden of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen in relatie tot de behandeling met Viramune met verlengde afgifte bij niet eerder behandelde patiënten (waaronder de gewenningsfase met Viramune met directe afgifte) in de klinische studie 1100.1486 (VERxVE) waren huiduitslag, misselijkheid, afwijkende leverfunctietest, hoofdpijn, vermoeidheid, hepatitis, buikpijn, diarree en koorts. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen gemeld bij Viramune tabletten met verlengde afgifte, die niet eerder zijn vastgesteld met Viramune tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik.

Postmarketing surveillance van nevirapine laat zien dat de meest ernstige bijwerkingen van nevirapine zijn: het Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen, geneesmiddelenreactie 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).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van VIRAMUNE tabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen waargenomen in de groepen van de klinische studie 1100.1486, waarbij 1.068 patiënten blootgesteld werden aan Viramune met een achtergrond van tenfovir/emtricitabine; het betreft de groepen van Viramune met directe afgifte (gewenningsfase, tabel 1) en van Viramune met verlengde afgifte (randomisatiefase/onderhoudsfase, tabel 2).

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).

Soms geelzucht, snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- of onderhuidaandoeningen

Vaak huiduitslag (5,7 %)

Soms Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,6%), angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak vermoeidheid

Soms pyrexie

Onderzoeken

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

Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens andere nevirapinestudies of tijdens postmarketinggebruik maar zijn niet waargenomen tijdens de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486. Omdat granulocytopenie, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie, geelzucht, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn), urticaria, bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd tijdens de gewenningsperiode met Viramune met directe afgifte niet waren gezien in studie 1100.1486 is de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte tijdens de gewenningsperiode van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n = 1068).

Overeenkomstig werd, omdat anemie, granulocytopenie, anafylactische reactie, geelzucht, Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn), angio-oedeem, bloedfosfor verlaagd en verhoogde bloeddruk niet gezien zijn tijdens de onderhoudsbehandeling met Viramune tabletten met verlengde afgifte in studie 1100.1486, de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine met verlengde afgifte tijdens de onderhoudsfase van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n = 505).

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (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 nevirapinebehandeling. 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 immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (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). De rash bestaat gewoonlijk uit milde tot matig-ernstige, maculopapuleuze, erythemateuze huiduitslag, met of zonder jeuk, op de romp, het gezicht en de armen en benen. Overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria) zijn gemeld. Rashes zijn geïsoleerd of treden op bij een geneesmiddelenreactie 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 geneesmiddelenreactie 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).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewinningsdosis van eenmaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen (n = 1068). Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooidde alsmede gegevens over de patiëntbezoeken uit de open-label extensie na week 144 (waaraan patiënten uit beide behandelingsgroepen die week 144 bereikt hadden, konden deelnemen). Ernstige of levensbedreigende huiduitslag, die in relatie werd gebracht met de behandeling met nevirapine, trad op bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewinningsfase met Viramune met directe afgifte. Tijdens de randomisatiefase werd ernstige huiduitslag gezien bij 1,4% en 0,2% van de patiënten, die respectievelijk met Viramune met directe afgifte en met Viramune met verlengde afgifte werden behandeld. Tijdens de randomisatiefase van de studie werden geen gevallen van Viramunegerelateerde levensbedreigende (graad 4) huiduitslag gerapporteerd. Tijdens de studie werden zes gevallen van het Stevens-Johnsonsyndroom gemeld; vijf hiervan traden op gedurende de eerste 30 dagen van nevirapinebehandeling.

In studie 1100.1526 (TRANxITION) werden patiënten, die met tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende ten minste 18 weken werden behandeld, gerandomiseerd naar enerzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte (n = 295) of bleven anderzijds op de behandeling met Viramune met directe afgifte (n = 148). In deze studie werd geen huiduitslag van klasse 3 of 4 waargenomen in beide behandelingsgroepen.

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).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen. Vervolgens werden patiënten gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden geworven met voor vrouwen een CD4-waarde van < 250 cellen/mm³ en voor mannen < 400 cellen/mm³. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld tijdens de studie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met Viramune met directe afgifte was 0,5%. Na de gewenningsperiode was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,4% in de groep met Viramune met directe afgifte en 1,6% in de groep met Viramune met verlengde afgifte. In totaal was er een vergelijkbare incidentie van symptomatische leveraandoeningen tussen mannen en vrouwen in de VERxVE studie.

In studie 1100.1526 (TRANxITION) werden geen klinische leveraandoeningen van klasse 3 of 4 waargenomen in beide behandelingsgroepen.

Pediatrie patiënten

Klinische onderzoeken met Viramune tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik bij totaal 361 kinderen, van wie de meeste een combinatiebehandeling 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 dubbelblind 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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen overdosering met nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van Viramune met directe afgifte bij 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.

Pediatrie 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

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, non nucleoside reverse transcriptase remmer, ATC-code: J05AG01

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, 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* geantagoneerd 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 nevirapineresistentie in een celcultuur was niet verschillend wanneer de selectie nevirapine bevatte in combinatie met verschillende andere NNRTI's.

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 bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/m, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

Genotypische analyse werd uitgevoerd op isolaten van 86 patiënten die niet eerder behandeld werden met antiretrovirale middelen. Deze patiënten stakten de VERxVE studie (1100.1486) na het optreden van virologisch falen (rebound, gedeeltelijke respons), als gevolg van een bijwerking of omdat een voorbijgaande toename van de viral load optrad gedurende de studie. Uit de analyse van deze monsters van patiënten, die tweemaal per dag Viramune met directe afgifte of eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte kregen in combinatie met tenofovir en emtricitabine, is gebleken dat de isolaten van 50 patiënten resistentiemutaties bevatten, zoals verwacht bij een nevirapine-gebaseerd regime. Van deze 50 patiënten ontwikkelden er 28 resistentie tegen efavirenz en 39 tegen etravirine (de meest frequent voorkomende resistentiemutatie was Y181C). Er waren geen verschillen op basis van het ingenomen preparaat (tweemaal per dag directe afgifte of eenmaal per dag verlengde afgifte).

De waargenomen mutaties bij falen waren zoals verwacht bij een nevirapine-gebaseerd regime. Twee nieuwe substituties werden waargenomen op codons die eerder in verband werden gebracht met nevirapineresistentie: een patiënt met mutatie Y181I in de groep met Viramune met verlengde afgifte en een patiënt met mutatie Y188N in de groep met Viramune met directe afgifte; resistentie tegen nevirapine werd bevestigd door fenotypering.

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.

Klinisch onderzoek met tabletten met verlengde afgifte

De klinische werkzaamheid van Viramune met verlengde afgifte wordt gebaseerd op 48 weken data van een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy fase 3-studie (VERxVE – onderzoek 1100.1486) bij therapie-naïeve patiënten en op 24 weken data afkomstig van een gerandomiseerd, open-labelonderzoek bij patiënten die van Viramune tabletten met directe afgifte tweemaal per dag over zijn gegaan naar Viramune tabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag (TRANxITION – 1100.1526).

Therapie-naïeve patiënten

VERxVE (studie 1100.1486) is een fase 3-studie waarin therapie-naïeve patiënten 14 dagen lang eenmaal per dag Viramune 200 mg tabletten met directe afgifte innamen. Vervolgens werden zij gerandomiseerd om tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte ofwel eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte in te nemen. Alle patiënten ontvingen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden gerandomiseerd naar basis van hiv-1 RNA level (≤ 100.000 kopieën/ml en >100.000 kopieën/ml). De geselecteerde demografische en baseline ziektekenmerken worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Demografische en Baseline ziektekenmerken bij onderzoek 1100.1486

	Viramune directe afgifte n=508*	Viramune verlengde afgifte n=505
Geslacht		
- Man	85%	85%
- Vrouw	15%	15%
Ras		
- Blank	74%	77%
- Negroïde	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Overig**	1%	2%
Regio		
- Noord-Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latijns-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Baseline Plasma hiv-1 RNA (log₁₀ kopieën/ml)		
- Gemiddelde (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- <100.000	66%	67%
- >100.000	34%	33%
Baseline CD4-aantal (cellen/mm³)		
- Gemiddelde (SD)	228 (86)	230 (81)
hiv-1 subtype		
- B	71%	75%
- Niet-B	29%	24%

* Inclusief 2 patiënten die gerandomiseerd zijn maar nooit de geblindeerde geneesmiddelen hebben ontvangen.

** Inclusief Amerikaanse Indianen/oorspronkelijke bewoners van Alaska en bewoners van Hawaï/eilanden in de Grote Oceaan.

Tabel 2 beschrijft de 48 weken resultaten van de VERxVE studie (1100.1486). Deze resultaten zijn inclusief alle patiënten die zijn gerandomiseerd na de 14-daagse gewenningsperiode met Viramune met directe afgifte en ontvingen op zijn minst een dosis geblindeerd geneesmiddel.

Tabel 2: resultaten bij 48 weken studie 1100.1486*

	Viramune directe afgifte n=506	Viramune verlengde afgifte n=505
Virologische responder (hiv-1 RNA <50 kopieën/ml)	75,9%	81,0%
Virologisch falen	5,9%	3,2%
- Niet onderdrukt tot week 48	2,6%	1,0%
- Rebound	3,4%	2,2%
Geneesmiddeltoediening afgebroken voor week 48	18,2%	15,8%
- Overlijden	0,6%	0,2%
- Bijwerkingen	8,3%	6,3%
- Overig**	9,3%	9,4%

* Inclusief patiënten die ten minste één dosis van het geblindeerde geneesmiddel na randomisatie hebben gekregen. Patiënten die de behandeling hebben afgebroken tijdens de gewenningsperiode zijn uitgesloten.

** Inclusief verloren voor follow-up, consent ingetrokken, niet-compliant, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en overig.

In week 48 was bij de groepen die Viramune met directe afgifte en Viramune met verlengde afgifte ontvingen de wijziging ten opzichte van baseline CD4-celaantallen respectievelijk 184 cellen/mm³ en 197 cellen/mm³.

In tabel 3 worden de resultaten bij 48 weken weergegeven van studie 1100.1486 (na randomisatie) op basis van baseline viral load.

Tabel 3: Resultaten bij 48 weken van studie 1100.1486 naar baseline viral load*

	Aantal met respons/totaal aantal (%)		Verskil in % (95% CI)
	Viramune directe afgifte	Viramune verlengde afgifte	
Baseline hiv-1 viral load stratum (kopieën/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)
Totaal	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* Inclusief patiënten die ten minste één dosis van het geblindeerde geneesmiddel na randomisatie hebben gekregen. Patiënten die de behandeling hebben afgebroken tijdens de gewenningsperiode zijn uitgesloten.

** Gebaseerd op Cochrane statistiek met continuïteitscorrectie voor de variantieberekening

Het totale percentage van patiënten dat reageerde op de behandeling in studie 1100.1486 (inclusief de gewenningsperiode), ongeacht het preparaat is 793/1068 = 74,3%. De noemer, 1068, is inclusief 55 patiënten die zijn gestopt met de behandeling tijdens de gewenningsperiode en twee patiënten die zijn gerandomiseerd maar nooit behandeld met de gerandomiseerde dosis. De teller, 793, is het aantal patiënten die bij 48 weken op de behandeling reageerden (384 van de behandelgroep met directe afgifte en 409 van de behandelgroep met verlengde afgifte).

Lipiden, Wijziging vanaf baseline

Veranderingen in nuchtere lipiden vanaf baseline worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van laboratoriumresultaten van lipiden bij baseline (screening) en 48 weken – studie 1100.1486

	Viramune directe afgifte			Viramune verlengde afgifte		
	Baseline (gemiddelde) n=503	Week 48 (gemiddelde) n=407	Percentage wijziging* n=406	Baseline (gemiddelde) n=505	Week 48 (gemiddelde) n=419	Percentage wijziging* 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
Totaal cholesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Totaal cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyceriden (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Percentage wijziging is de mediaan van wijzigingen binnen een patiënt vanaf baseline bij patiënten met zowel baseline- en week 48-waarden; het is niet gewoon het verschil tussen respectievelijk de baselinewaarden en de gemiddelde waarden in week 48.

Patiënten die overschakelen van Viramune met directe afgifte naar Viramune met verlengde afgifte TRANxITION (studie 1100.1526) is een fase 3-studie voor de bepaling van de veiligheid en antivirale activiteit bij patiënten die van Viramune met directe afgifte overgezet worden naar Viramune met verlengde afgifte. In dit open-label onderzoek werden 443 patiënten die reeds een antivirale therapie ontvingen met daarbij tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte en met een hiv-1 RNA gehalte van < 50 kopieën/ml in een 2:1 ratio gerandomiseerd naar eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte of op tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte. Ongeveer de helft van de patiënten ontving een achtergrondtherapie van tenofovir +emtricitabine, de overige patiënten ontvingen abacavirsulfaat + lamivudine of zidovudine + lamivudine.

Ongeveer de helft van de patiënten was voorafgaand aan deelname aan onderzoek 1100.1526 tenminste 3 jaar blootgesteld aan Viramune met directe afgifte.

24 weken na randomisatie in de TRANxITION-studie behielden van de patiënten die tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte ontvingen respectievelijk 92,6% en 93,6% een hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in stand.

Pediatrische patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapinedoseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen 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 doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen gegevens beschikbaar of de 400 mg tabletten met verlengde afgifte en 100 mg tabletten met verlengde afgifte onderling uitwisselbaar zijn.

Absorptie:

In een enkelvoudige-dosisstudie (onderzoek 1100.1485) met Viramune met verlengde afgifte is de farmacokinetiek van nevirapine bij 17 gezonde vrijwilligers onderzocht. De relatieve biologische beschikbaarheid van nevirapine was, in vergelijking met twee 200 mg Viramune tabletten met directe afgifte, ongeveer 75% indien toegediend als een 400 mg Viramune tablet met verlengde afgifte. Gemiddeld 24,5 uur na toediening van 400 mg Viramune tabletten met verlengde afgifte werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van nevirapine van 2060 ng/ml gemeten.

De farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte is ook onderzocht in een farmacokinetische studie met meervoudige doses (onderzoek 1100.1489) bij 24 patiënten geïnfecteerd met hiv-1 die overgestapt zijn van chronische therapie met Viramune met directe afgifte op Viramune met verlengde afgifte. Na 19 dagen van nuchtere toediening van eenmaal per dag Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte waren de gemeten AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine respectievelijk ongeveer 80% en 90% van de gemeten AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine bij patiënten die tweemaal per dag Viramune 200 mg tabletten met directe afgifte kregen. De geometrisch gemiddelde C_{min,ss} van nevirapine was 2.770 ng/ml.

De AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine waren bij inname van Viramune met verlengde afgifte bij een maaltijd met een hoog vetgehalte respectievelijk ongeveer 94% en 98% van de AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine gemeten bij patiënten die Viramune met directe afgifte kregen. Het verschil in nevirapinefarmacokinetiek dat wordt waargenomen indien de Viramune tabletten met verlengde afgifte bij nuchtere toestand of met voedsel worden ingenomen, wordt als niet klinisch relevant beschouwd. Viramune tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Enkele patiënten hebben gemeld dat zij restanten van de tabletten in hun ontlasting hebben gevonden, die soms op een intacte tablet leken. De beschikbare gegevens tot nu toe wijzen erop dat dit geen effect heeft op de therapeutische respons. Als patiënten restanten in hun ontlasting aantreffen, dienen zij gerustgesteld te worden dat dit geen effect heeft op de therapeutische werking.

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine 1,21 ± 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 % (± 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 ^{14}C -nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5$ % van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1$ %), vergeleken met de faeces ($10,1 \pm 1,5$ %). 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. De farmacokinetiek van zelfinductie wordt gekenmerkt door een ongeveer 1,5- tot 2-voudige toename van de schijnbare orale klaring van nevirapine wanneer de behandeling voortgezet wordt van één enkele dosis naar twee tot vier weken lang toediening van 200-400 mg/dag. Zelfinductie resulteert ook in een overeenkomstige afname in de terminale halfwaardetijd van nevirapine in plasma van ongeveer 45 uur (enkele dosis) tot ongeveer 25-30 uur na meervoudige toediening van 200-400 mg/dag.

Verminderde nierfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met directe afgifte 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 het aanvullen van de nevirapinebehandeling bij volwassenen met een extra tablet met directe afgifte van 200 mg 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 nevirapine dosering noodzakelijk. Het wordt aanbevolen dat pediatrie patiënten met renale disfunctie die dialyse ondergaan, na iedere dialysebehandeling een extra dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte ontvangen overeenkomend met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte. Dit zal het effect van de dialyse op de nevirapineklaring ongedaan helpen maken. Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met renale disfunctie en Viramune met directe afgifte moeten worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie: 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 tabletten met directe afgifte 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 Viramune tabletten met directe afgifte 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). Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie en Viramune tabletten met directe afgifte moeten worden gebruikt.

Geslacht

In het multinationale 2NN-onderzoek met Viramune met directe afgifte 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.

Het effect van geslacht op de farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte is onderzocht in studie 1100.1486. Vrouwelijke patiënten vertonen vaak een hogere dalspiegel (ongeveer 20 – 30%) bij zowel behandeling met Viramune met verlengde afgifte als Viramune met directe afgifte.

Ouderen

De farmacokinetiek van nevirapine in hiv-1 geïnficeerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 18-68 jaar). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar. Negroïde patiënten (n=80/groep) lieten in studie 1100.1486 bij een behandeling van 48 weken met 400 mg/dag, een toename in dalspiegel van 30% zien in vergelijking met blanke patiënten (250-325 patiënten/groep) in zowel de groepen behandeld met Viramune met directe afgifte als Viramune met verlengde afgifte.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durend studie bij pediatrische patiënten 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.

De farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte werd beoordeeld in studie 1100.1518. Vijfentachtig patiënten (3 tot < 18 jaar) kregen minimaal 18 weken een dosis Viramune met directe afgifte aangepast aan het gewicht of lichaamsoppervlak en werden vervolgens 10 dagen overgezet op Viramune tabletten met verlengde afgifte (2 x 100 mg, 3 x 100 mg of 1 x 400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De waargenomen geometrische gemiddelde verhoudingen van Viramune met verlengde afgifte t.o.v. Viramune met directe afgifte waren ~90% voor $C_{min,ss}$ en AUC_{ss} met een 90% betrouwbaarheidsinterval tussen 80%-125%; de verhouding voor $C_{max,ss}$ was lager en consistent met een eenmaaldaagse toedieningsvorm met verlengde afgifte. In de leeftijdsgroepen 3 tot <6 jaar, 6 tot <12 jaar en 12 tot <18 jaar was de geometrische gemiddelde steady-state plasmadalspiegel van Viramune met verlengde afgifte vóór toediening respectievelijk 3.880 ng/ml, 3.3310 ng/ml en 5.350 ng/ml. De blootstelling bij kinderen was in het algemeen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die behandeld worden met Viramune met verlengde afgifte in studie 1100.1486.

In enkelvoudige-dosisstudies naar biologische beschikbaarheid met parallele groepen (studies 1100.1517 en 1100.1531) vertoonden Viramune 50 en 100 mg tabletten met verlengde afgifte eigenschappen van verlengde afgifte zoals verlengde absorptie en lagere maximale concentraties, die vergelijkbaar waren met de resultaten waarbij een 400 mg tablet met verlengde afgifte werd vergeleken met de Viramune 200 mg tablet met directe afgifte. Het verdelen van een totale dosis van 200 mg in vier doses van 50 mg in plaats van twee doses van 100 mg vertoonde een grotere absorptie van 7 – 11%, maar een vergelijkbare geneesmiddelf afgiftesnelheid. Het waargenomen farmacokinetische verschil tussen de 50 mg en 100 mg Viramune tabletten met verlengde afgifte is niet klinisch relevant en de 50 mg tablet met verlengde afgifte kan als alternatief gebruikt worden voor de enigszins grotere 100 mg tablet.

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

Lactose (als monohydraat)
Hypromellose
IJzeroxide geel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het geneesmiddel dient binnen 2 maanden na opening gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onderhoudsverpakkingen:

High density polyethyleen (HDPE) plastic fles met een plastic dop verzegeld met een folie afsluiting. Flessen bevatten 90 tabletten met verlengde afgifte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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/1/97/055/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998
Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 augustus 2018

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

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg nevirapine (waterdrij).

Hulpstof met bekend effect

Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Gele, ovale en biconvexe tabletten met verlengde afgifte. De tabletten met verlengde afgifte hebben een grootte van ongeveer 9,3 x 19,1 mm, met de inscriptie V04 aan de ene zijde en het bedrijfslogo op de andere zijde. De tablet met verlengde afgifte mag niet worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Viramune is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1 geïnficeerde volwassenen, adolescenten en kinderen van drie jaar en ouder die in staat zijn tabletten te slikken (zie rubrieken 4.2).

Tabletten met verlengde afgifte zijn niet geschikt voor de 14-daagse gewenningsperiode voor patiënten die met nevirapine starten. Voor deze periode dienen andere toedieningsvormen van nevirapine gebruikt te worden, zoals tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik (zie rubriek 4.2).

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-geïnficeerde patiënten.

Dosering

Volwassenen

Bij patiënten die met nevirapinetherapie starten is de aanbevolen dosering Viramune gedurende de eerste 14 dagen dagelijks één tablet met directe afgifte van 200 mg (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat gebleken is dat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door éénmaal daags één tablet met verlengde afgifte van 400 mg, in combinatie met ten minste twee antiretrovirale middelen.

Patiënten die op dit moment tweemaal per dag Viramune met directe afgifte innemen:
Patiënten die reeds tweemaal per dag Viramune met directe afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen innemen kunnen worden overgezet naar eenmaal per dag Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen zonder een gewenningsperiode van Viramune met directe afgifte.

Viramune dient met ten minste twee antiretrovirale middelen te worden gecombineerd. Voor de gelijktijdig toegediende therapieën dient de aanbevolen dosering van de fabrikant te worden gevolgd.

Indien binnen 12 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 12 uur verstreken is, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Pediatische patiënten

Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten

Op grond van de pediatische doseringsaanbevelingen kunnen Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte ook worden ingenomen door kinderen volgens het doseringsschema van volwassenen indien zij

- ≥ 8 jaar oud en 43,8 kg of meer wegen of
- < 8 jaar oud en 25 kg of meer wegen of
- een lichaamsoppervlak van $1,17 \text{ m}^2$ of meer hebben volgens de formule van Mosteller.

Er zijn 100 mg tabletten met verlengde afgifte beschikbaar voor pediatische patiënten van 3 jaar en ouder.

Kinderen jonger dan 3 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Viramune tabletten met verlengde afgifte bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is een suspensie voor oraal gebruik met directe afgifte beschikbaar voor patiënten jonger dan 3 jaar en voor alle overige leeftijdsgroepen (zie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken).

Overwegingen bij het doseren

Tijdens de behandeling dient de totale dagelijkse dosis voor iedere patiënt niet meer dan 400 mg te bedragen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om Viramune iedere dag zoals voorgeschreven in te nemen.

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode huiduitslag ontwikkelen, dient de behandeling met Viramune tabletten met verlengde afgifte pas te worden gestart wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De gewenningsdosering van eenmaal per dag Viramune met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. 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 met Viramune met directe afgifte.

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de Viramune therapie is vereist (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine van een preparaat met directe afgifte te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2. Bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om na elke dialyse patiënten een extra dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte te geven, die overeenkomt met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte; dit helpt de gevolgen van de dialyse op de nevirapineklaring te compenseren. Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en Viramune met directe afgifte zal moeten worden gebruikt.

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). Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en Viramune met directe afgifte zal moeten worden gebruikt.

Wijze van toediening

De tabletten met verlengde afgifte dienen te worden ingenomen met vloeistof en niet te worden gebroken of gekauwd. Viramune kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Herbehandeling van 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.

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

Gelijktijdige toediening van kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, 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 lever- 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 bijwerkingen aan de lever bij patiënten met een detecteerbaar plasma hiv-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥50 kopieën/ml, bij de start van nevirapine. 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 overgevoelighedsreacties ontwikkelen, dienen te stoppen met nevirapine en direct medisch advies in te winnen. Nevirapine mag niet opnieuw worden gestart na ernstige lever-, huid- of overgevoelighedsreacties (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 overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreacties (gekaracteriseerd door rash met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie) zie rubriek 4.4.

De toediening van Viramune 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 Viramune ondervinden is rhabdomyolyse waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van prednison (40 mg/dag) met Viramune met directe afgifte gedurende de eerste 14 dagen van de 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 therapie met nevirapine.

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering 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 gesteld dat zij de behandeling met Viramune tabletten met verlengde afgifte niet moeten beginnen tot een rash, die gedurende de 14-daagse gewenningsperiode van Viramune met directe afgifte is opgetreden, is verdwenen. De startdosering met eenmaal daags Viramune met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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 vermoedelijk 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 reacties 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 nevirapine-bevattende 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 bijwerkingen aan de lever. In een retrospectieve analyse van samengevoegde klinische studies met Viramune tabletten met directe afgifte hadden vrouwen 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 hadden een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. Bij voornamelijk 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 bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4-waarden <250 cellen/mm³ (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/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4-waarden <400 cellen/mm³). 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.

Bij patiënten die overgezet worden van een regime van tweemaal per dag Viramune met directe afgifte op eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte is er geen noodzaak voor een verandering in hun schema van controle.

Indien ASAT of ALAT $\geq 2,5$ 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 startdoserings van eenmaal per dag Viramune met directe afgifte gedurende 14 dagen gevolgd door eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctie-afwijkingen 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 werkzaamheid van Viramune zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Viramune is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige hepatische leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, 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.

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

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 middelen 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.

Gewicht en metabole parameters:

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

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 is de klinische relevantie van deze bevindingen niet bekend. Daarnaast heeft Viramune niet laten zien dat het glucosestoornissen veroorzaakt.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, 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 immunodeficiëntie 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 jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

De beschikbare farmacokinetische gegevens duiden erop dat gelijktijdig gebruik van rifampicine en nevirapine niet aan te bevelen is. Bovendien wordt gelijktijdig gebruik van de volgende middelen met Viramune niet aanbevolen: efavirenz, ketoconazol, delavirdine, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (in combinatie met cobicistat), atazanavir (in combinatie met ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (indien niet gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir) (zie rubriek 4.5).

Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.

Lactose: Viramune tabletten met verlengde afgifte bevatten per maximale aanbevolen dagelijkse dosis 400 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lacstasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Enkele patiënten hebben gemeld dat zij restanten van de tabletten in hun ontlasting hebben gevonden, die soms op een intacte tablet leken. De beschikbare gegevens tot nu toe wijzen erop dat dit geen effect heeft op de therapeutische respons. Als patiënten restanten in hun ontlasting aantreffen, dienen zij gerustgesteld te worden dat dit geen effect heeft op de therapeutische werking.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende gegevens werden verkregen met behulp van Viramune tabletten met directe afgifte; het wordt echter verwacht dat deze voor alle toedieningsvormen gelden.

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 die 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.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Viramune en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 isovormen in humane levermicrosomen niet.	Viramune en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
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. Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
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 (zie rubriek 4.4) 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 (zie rubriek 5.1 van Viramune formuleringen met directe afgifte voor de resultaten van de 2NN studie).
Delavirdine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

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 (zie rubriek 4.4).
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 (zie rubriek 4.4).
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.

Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen 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)	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	<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)	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.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	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) Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Bepaalde 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 nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met Viramune.

Maraviroc 300 mg Eenmaal daags	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C _{min} NV Maraviroc C _{max} ↔ 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		
Elvitegravir/ cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en Viramune zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van Viramune met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
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 ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromycine C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromycine C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliet 14-OH claritromycine AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC ↑ 1,26 Nevirapine C _{min} ↑ 1,28 Nevirapine C _{max} ↑ 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.
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	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) Metaboliet 25-O-desacetylriofabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliet 25-O-desacetylriofabutine C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliet 25-O-desacetylriofabutine C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.	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.

Rifampicine 600 mg eenmaal daags	Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C _{min} NV Rifampicine C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C _{min} ↓ 0,32 Nevirapine C _{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.	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.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	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) Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Viramune is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} NV Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en Viramune dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-isoenzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Adefovir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Boceprevir	Boceprevir wordt deels gemetaboliseerd door CYP3A4/5. Gelijktijdige toediening van boceprevir en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren of remmen kunnen de blootstelling doen af- of toenemen. Plasmadalspiegels van boceprevir namen af bij gelijktijdige toediening met een NNRTI met een vergelijkbare metabole route als van nevirapine. Het klinische resultaat van de waargenomen afname van boceprevir dalspiegels is niet direct geëvalueerd.	Gelijktijdige toediening van boceprevir en Viramune wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP-isoenzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telaprevir	Telaprevir wordt in de lever omgezet door CYP3A. Het is een P-gp-substraat. Andere enzymen kunnen betrokken zijn bij het metabolisme. Gelijktijdige toediening van telaprevir en geneesmiddelen die CYP3A en/of P-gp induceren, kunnen de plasmaspiegel van telaprevir doen afnemen. Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen telaprevir en nevirapine. Echter, interactiestudies van telaprevir en NNRTI's met vergelijkbare metabole routes als van nevirapine toonden verlaagde spiegels aan van beide stoffen. Resultaten van interactiestudies van telaprevir en efavirenz geven aan dat voorzichtigheid geboden is bij gelijktijdige toediening van telaprevir en CYP450-inductoren.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van telaprevir en Viramune. Indien gekozen wordt voor gelijktijdige toediening met Viramune, dient een dosisaanpassing van telaprevir overwogen te worden.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

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	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} NV EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Hormonale geboortebeperingmethoden 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.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} NV NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
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.

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 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

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen orale anticonceptiva niet als enige methode voor geboorteregeling 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. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. 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 het vermogen om machines te bedienen

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter, patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zij bijwerkingen zoals vermoeidheid kunnen ervaren tijdens de behandeling met nevirapine. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid raken dienen zij potentieel gevaarlijke taken, zoals autorijden of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen in relatie tot de behandeling met Viramune met verlengde afgifte bij niet eerder behandelde patiënten (waaronder de gewenningsfase met Viramune met directe afgifte) in de klinische studie 1100.1486 (VERxVE) waren huiduitslag, misselijkheid, afwijkende leverfunctietest, hoofdpijn, vermoeidheid, hepatitis, buikpijn, diarree en koorts. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen gemeld bij Viramune tabletten met verlengde afgifte, die niet eerder zijn vastgesteld met Viramune tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik.

Postmarketing surveillance van nevirapine laat zien dat de meest ernstige bijwerkingen van nevirapine zijn: het Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen, geneesmiddelenreactie 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).

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 nevirapinebehandeling. 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. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (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). 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 (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria) zijn gemeld. Rashes zijn geïsoleerd of treden op bij een geneesmiddelenreactie 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 geneesmiddelenreactie 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).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen (n = 1068). Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide alsmede gegevens over de patiëntbezoeken uit de open-label extensie na week 144 (waaraan patiënten uit beide behandelingsgroepen die week 144 bereikt hadden, konden deelnemen). Ernstige of levensbedreigende huiduitslag, die in relatie werd gebracht met de behandeling met nevirapine, trad op bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewenningsfase met Viramune met directe afgifte. Tijdens de randomisatiefase werd ernstige huiduitslag gezien bij 1,4% en 0,2% van de patiënten, die respectievelijk met Viramune met directe afgifte en met Viramune met verlengde afgifte werden behandeld. Tijdens de randomisatiefase van de studie werden geen gevallen van Viramunegerelateerde levensbedreigende (graad 4) huiduitslag gerapporteerd. Tijdens de studie werden zes gevallen van het Stevens-Johnsonsyndroom gemeld; vijf hiervan traden op gedurende de eerste 30 dagen van nevirapinebehandeling.

In studie 1100.1526 (TRANxITION) werden patiënten, die met tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende ten minste 18 weken werden behandeld, gerandomiseerd naar enerzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte (n = 295) of bleven anderzijds op de behandeling met Viramune met directe afgifte (n = 148). In deze studie werd geen huiduitslag van klasse 3 of 4 waargenomen in beide behandelingsgroepen.

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).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen. Vervolgens werden patiënten gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden geworven met voor vrouwen een CD4-waarde van < 250 cellen/mm³ en voor mannen < 400 cellen/mm³. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld tijdens de studie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met Viramune met directe afgifte was 0,5%. Na de gewenningsperiode was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,4% in de groep met Viramune met directe afgifte en 1,6% in de groep met Viramune met verlengde afgifte. In totaal was er een vergelijkbare incidentie van symptomatische leveraandoeningen tussen mannen en vrouwen in de VERxVE studie.

In studie 1100.1526 (TRANxITION) werden geen klinische leveraandoeningen van klasse 3 of 4 waargenomen in beide behandelingsgroepen.

Pediatrische patiënten

Klinische onderzoeken met Viramune tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik bij totaal 361 kinderen, van wie de meeste een combinatiebehandeling 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 dubbelblind 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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen overdosering met nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van Viramune met directe afgifte bij 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.

Pediatrische 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

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, non nucleoside reverse transcriptase remmer, ATC-code: J05AG01

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 perifere 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, 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 nevirapineresistentie in een celcultuur was niet verschillend wanneer de selectie nevirapine bevatte in combinatie met verschillende andere NNRTI's.

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 bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/m, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

Genotypische analyse werd uitgevoerd op isolaten van 86 patiënten die niet eerder behandeld werden met antiretrovirale middelen. Deze patiënten stakten de VERxVE studie (1100.1486) na het optreden van virologisch falen (rebound, gedeeltelijke respons), als gevolg van een bijwerking of omdat een

voorbijgaande toename van de viral load optrad gedurende de studie. Uit de analyse van deze monsters van patiënten, die tweemaal per dag Viramune met directe afgifte of eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte kregen in combinatie met tenofovir en emtricitabine, is gebleken dat de isolaten van 50 patiënten resistentiemutaties bevatten, zoals verwacht bij een nevirapine-gebaseerd regime. Van deze 50 patiënten ontwikkelden er 28 resistentie tegen efavirenz en 39 tegen etravirine (de meest frequent voorkomende resistentiemutatie was Y181C). Er waren geen verschillen op basis van het ingenomen preparaat (tweemaal per dag directe afgifte of eenmaal per dag verlengde afgifte).

De waargenomen mutaties bij falen waren zoals verwacht bij een nevirapine-gebaseerd regime. Twee nieuwe substituties werden waargenomen op codons die eerder in verband werden gebracht met nevirapineresistentie: een patiënt met mutatie Y181I in de groep met Viramune met verlengde afgifte en een patiënt met mutatie Y188N in de groep met Viramune met directe afgifte; resistentie tegen nevirapine werd bevestigd door fenotypering.

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.

Klinisch onderzoek met tabletten met verlengde afgifte

De klinische werkzaamheid van Viramune met verlengde afgifte wordt gebaseerd op 48 weken data van een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy fase 3-studie (VERxVE – onderzoek 1100.1486) bij therapie-naïeve patiënten en op 24 weken data afkomstig van een gerandomiseerd, open-labelonderzoek bij patiënten die van Viramune tabletten met directe afgifte tweemaal per dag over zijn gegaan naar Viramune tabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag (TRANxITION – 1100.1526).

Therapie-naïeve patiënten

VERxVE (studie 1100.1486) is een fase 3-studie waarin therapie-naïeve patiënten 14 dagen lang eenmaal per dag Viramune 200 mg tabletten met directe afgifte innamen. Vervolgens werden zij gerandomiseerd om tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte ofwel eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte in te nemen. Alle patiënten ontvingen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden gerandomiseerd naar basis van hiv-1 RNA level (≤ 100.000 kopieën/ml en > 100.000 kopieën/ml). De geselecteerde demografische en baseline ziektekenmerken worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Demografische en Baseline ziektekenmerken bij onderzoek 1100.1486

	Viramune directe afgifte n=508*	Viramune verlengde afgifte n=505
Geslacht		
- Man	85%	85%
- Vrouw	15%	15%
Ras		
- Blank	74%	77%
- Negroïde	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Overig**	1%	2%
Regio		
- Noord-Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latijns-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Baseline Plasma hiv-1 RNA (log₁₀ kopieën/ml)		
- Gemiddelde (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- <100.000	66%	67%
- >100.000	34%	33%
Baseline CD4-aantal (cellen/mm³)		
- Gemiddelde (SD)	228 (86)	230 (81)
hiv-1 subtype		
- B	71%	75%
- Niet-B	29%	24%

* Inclusief 2 patiënten die gerandomiseerd zijn maar nooit de geblindeerde geneesmiddelen hebben ontvangen.

** Inclusief Amerikaanse Indianen/oorspronkelijke bewoners van Alaska en bewoners van Hawaï/eilanden in de Grote Oceaan.

Tabel 2 beschrijft de 48 weken resultaten van de VERxVE studie (1100.1486). Deze resultaten zijn inclusief alle patiënten die zijn gerandomiseerd na de 14-daagse gewenningsperiode met Viramune met directe afgifte en ontvingen op zijn minst een dosis geblindeerd geneesmiddel.

Tabel 2: resultaten bij 48 weken studie 1100.1486*

	Viramune directe afgifte n=506	Viramune verlengde afgifte n=505
Virologische responder (hiv-1 RNA <50 kopieën/ml)	75,9%	81,0%
Virologisch falen	5,9%	3,2%
- Niet onderdrukt tot week 48	2,6%	1,0%
- Rebound	3,4%	2,2%
Geneesmiddeltoediening afgebroken voor week 48	18,2%	15,8%
- Overlijden	0,6%	0,2%
- Bijwerkingen	8,3%	6,3%
- Overig**	9,3%	9,4%

* Inclusief patiënten die ten minste één dosis van het geblindeerde geneesmiddel na randomisatie hebben gekregen. Patiënten die de behandeling hebben afgebroken tijdens de gewenningsperiode zijn uitgesloten.

** Inclusief verloren voor follow-up, consent ingetrokken, niet-compliant, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en overig.

In week 48 was bij de groepen die Viramune met directe afgifte en Viramune met verlengde afgifte ontvingen de wijziging ten opzichte van baseline CD4-celaantallen respectievelijk 184 cellen/mm³ en 197 cellen/mm³.

In tabel 3 worden de resultaten bij 48 weken weergegeven van studie 1100.1486 (na randomisatie) op basis van baseline viral load.

Tabel 3: Resultaten bij 48 weken van studie 1100.1486 naar baseline viral load*

	Aantal met respons/totaal aantal (%)		Verskil in % (95% CI)
	Viramune directe afgifte	Viramune verlengde afgifte	
Baseline hiv-1 viral load stratum (kopieën/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)
Totaal	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

* Inclusief patiënten die ten minste één dosis van het geblindeerde geneesmiddel na randomisatie hebben gekregen. Patiënten die de behandeling hebben afgebroken tijdens de gewenningsperiode zijn uitgesloten.

** Gebaseerd op Cochrane statistiek met continuïteitscorrectie voor de variantieberekening

Het totale percentage van patiënten dat reageerde op de behandeling in studie 1100.1486 (inclusief de gewenningsperiode), ongeacht het preparaat is 793/1068 = 74,3%. De noemer, 1068, is inclusief 55 patiënten die zijn gestopt met de behandeling tijdens de gewenningsperiode en twee patiënten die zijn gerandomiseerd maar nooit behandeld met de gerandomiseerde dosis. De teller, 793, is het aantal patiënten die bij 48 weken op de behandeling reageerden (384 van de behandelgroep met directe afgifte en 409 van de behandelgroep met verlengde afgifte).

Lipiden, Wijziging vanaf baseline

Veranderingen in nuchtere lipiden vanaf baseline worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van laboratoriumresultaten van lipiden bij baseline (screening) en 48 weken – studie 1100.1486

	Viramune directe afgifte			Viramune verlengde afgifte		
	Baseline (gemiddelde) n=503	Week 48 (gemiddelde) n=407	Percent age wijziging * n=406	Baseline (gemiddelde) n=505	Week 48 (gemiddelde) n=419	Percenta ge wijziging * 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
Totaal cholesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Totaal cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyceriden (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Percentage wijziging is de mediaan van wijzigingen binnen een patiënt vanaf baseline bij patiënten met zowel baseline- en week 48-waarden; het is niet gewoon het verschil tussen respectievelijk de baselinewaarden en de gemiddelde waarden in week 48.

Patiënten die overschakelen van Viramune met directe afgifte naar Viramune met verlengde afgifte
TRANxITION (studie 1100.1526) is een fase 3-studie voor de bepaling van de veiligheid en antivirale activiteit bij patiënten die van Viramune met directe afgifte overgezet worden naar Viramune met verlengde afgifte. In dit open-label onderzoek werden 443 patiënten die reeds een antivirale therapie ontvingen met daarbij tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte en met een hiv-1 RNA gehalte van < 50 kopieën/ml in een 2:1 ratio gerandomiseerd naar eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte of op tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte.

Ongeveer de helft van de patiënten ontving een achtergrondtherapie van tenofovir +emtricitabine, de overige patiënten ontvingen abacavirsulfaat + lamivudine of zidovudine + lamivudine. Ongeveer de helft van de patiënten was voorafgaand aan deelname aan onderzoek 1100.1526 tenminste 3 jaar blootgesteld aan Viramune met directe afgifte.

24 weken na randomisatie in de TRANxITION-studie behielden van de patiënten die tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte ontvingen respectievelijk 92,6% en 93,6% een hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in stand.

Pediatrische patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapinedoseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen 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 doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen gegevens beschikbaar of de 400 mg tabletten met verlengde afgifte en 100 mg tabletten met verlengde afgifte onderling uitwisselbaar zijn.

Absorptie:

In een enkelvoudige-dosisstudie (onderzoek 1100.1485) met Viramune met verlengde afgifte is de farmacokinetiek van nevirapine bij 17 gezonde vrijwilligers onderzocht. De relatieve biologische beschikbaarheid van nevirapine was, in vergelijking met twee 200 mg Viramune tabletten met directe afgifte, ongeveer 75% indien toegediend als een 400 mg Viramune tablet met verlengde afgifte. Gemiddeld 24,5 uur na toediening van 400 mg Viramune tabletten met verlengde afgifte werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van nevirapine van 2060 ng/ml gemeten.

De farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte is ook onderzocht in een farmacokinetische studie met meervoudige doses (onderzoek 1100.1489) bij 24 patiënten geïnfecteerd met hiv-1 die overgestapt zijn van chronische therapie met Viramune met directe afgifte op Viramune met verlengde afgifte. Na 19 dagen van nuchtere toediening van eenmaal per dag Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte waren de gemeten AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine respectievelijk ongeveer 80% en 90% van de gemeten AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine bij patiënten die tweemaal per dag Viramune 200 mg tabletten met directe afgifte kregen. De geometrisch gemiddelde C_{min,ss} van nevirapine was 2.770 ng/ml.

De AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine waren bij inname van Viramune met verlengde afgifte bij een maaltijd met een hoog vetgehalte respectievelijk ongeveer 94% en 98% van de AUC_{0-24,ss} en C_{min,ss} van nevirapine gemeten bij patiënten die Viramune met directe afgifte kregen. Het verschil in nevirapinefarmacokinetiek dat wordt waargenomen indien de Viramune tabletten met verlengde afgifte bij nuchtere toestand of met voedsel worden ingenomen, wordt als niet klinisch relevant beschouwd. Viramune tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Enkele patiënten hebben gemeld dat zij restanten van de tabletten in hun ontlasting hebben gevonden, die soms op een intacte tablet leken. De beschikbare gegevens tot nu toe wijzen erop dat dit geen effect heeft op de therapeutische respons. Als patiënten restanten in hun ontlasting aantreffen, dienen zij gerustgesteld te worden dat dit geen effect heeft op de therapeutische werking.

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine 1,21 ± 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 ^{14}C -nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5$ % van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1$ %), vergeleken met de faeces ($10,1 \pm 1,5$ %). 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. De farmacokinetiek van zelfinductie wordt gekenmerkt door een ongeveer 1,5- tot 2-voudige toename van de schijnbare orale klaring van nevirapine wanneer de behandeling voortgezet wordt van één enkele dosis naar twee tot vier weken lang toediening van 200-400 mg/dag. Zelfinductie resulteert ook in een overeenkomstige afname in de terminale halfwaardetijd van nevirapine in plasma van ongeveer 45 uur (enkele dosis) tot ongeveer 25-30 uur na meervoudige toediening van 200-400 mg/dag.

Verminderde nierfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met directe afgifte 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 het aanvullen van de nevirapinebehandeling bij volwassenen met een extra tablet met directe afgifte van 200 mg 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 nevirapine dosering noodzakelijk. Het wordt aanbevolen dat pediatrie patiënten met renale disfunctie die dialyse ondergaan, na iedere dialysebehandeling een extra dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte ontvangen overeenkomend met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte. Dit zal het effect van de dialyse op de nevirapineklaring ongedaan helpen maken. Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met renale disfunctie en Viramune met directe afgifte moeten worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie: 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 tabletten met directe afgifte 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 Viramune tabletten met directe afgifte 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). Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie en Viramune tabletten met directe afgifte moeten worden gebruikt.

Geslacht

In het multinationale 2NN-onderzoek met Viramune met directe afgifte 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.

Het effect van geslacht op de farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte is onderzocht in studie 1100.1486. Vrouwelijke patiënten vertonen vaak een hogere dalspiegel (ongeveer 20 – 30%) bij zowel behandeling met Viramune met verlengde afgifte als Viramune met directe afgifte.

Ouderen

De farmacokinetiek van nevirapine in hiv-1 geïnficeerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 18-68 jaar). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar. Negroïde patiënten (n=80/groep) lieten in studie 1100.1486 bij een behandeling van 48 weken met 400 mg/dag, een toename in dalspiegel van 30% zien in vergelijking met blanke patiënten (250-325 patiënten/groep) in zowel de groepen behandeld met Viramune met directe afgifte als Viramune met verlengde afgifte.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durend studie bij pediatrische patiënten 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 pediatrie populatie, maar er was meer variatie tussen de patiënten, vooral in de tweede levensmaand.

De farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte werd beoordeeld in studie 1100.1518. Vijfentachtig patiënten (3 tot < 18 jaar) kregen minimaal 18 weken een dosis Viramune met directe afgifte aangepast aan het gewicht of lichaamsoppervlak en werden vervolgens 10 dagen overgezet op Viramune tabletten met verlengde afgifte (2 x 100 mg, 3 x 100 mg of 1 x 400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De waargenomen geometrische gemiddelde verhoudingen van Viramune met verlengde afgifte t.o.v. Viramune met directe afgifte waren ~90% voor $C_{min,ss}$ en AUC_{ss} met een 90% betrouwbaarheidsinterval tussen 80%-125%; de verhouding voor $C_{max,ss}$ was lager en consistent met een eenmaaldaagse toedieningsvorm met verlengde afgifte. In de leeftijdsgroepen 3 tot <6 jaar, 6 tot <12 jaar en 12 tot <18 jaar was de geometrische gemiddelde steady-state plasmadalspiegel van Viramune met verlengde afgifte vóór toediening respectievelijk 3.880 ng/ml, 3.3310 ng/ml en 5.350 ng/ml. De blootstelling bij kinderen was in het algemeen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die behandeld worden met Viramune met verlengde afgifte in studie 1100.1486.

In enkelvoudige-dosisstudies naar biologische beschikbaarheid met parallelle groepen (studies 1100.1517 en 1100.1531) vertoonden Viramune 50 en 100 mg tabletten met verlengde afgifte eigenschappen van verlengde afgifte zoals verlengde absorptie en lagere maximale concentraties, die vergelijkbaar waren met de resultaten waarbij een 400 mg tablet met verlengde afgifte werd vergeleken met de Viramune 200 mg tablet met directe afgifte. Het verdelen van een totale dosis van 200 mg in vier doses van 50 mg in plaats van twee doses van 100 mg vertoonde een grotere absorptie van 7 – 11%, maar een vergelijkbare geneesmiddelafgiftesnelheid. Het waargenomen farmacokinetische verschil tussen de 50 mg en 100 mg Viramune tabletten met verlengde afgifte is niet klinisch relevant en de 50 mg tablet met verlengde afgifte kan als alternatief gebruikt worden voor de enigszins grotere 100 mg tablet.

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

Lactose (als monohydraat)
Hypromellose
IJzeroxide geel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Indien flessen worden gebruikt moet het geneesmiddel binnen 2 maanden na opening gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onderhoudsverpakkingen:

Polyvinyl chloride (PVC)/aluminiumfolie doordruk-eenheidsblisterverpakkingen. Kartonnen dozen bevatten 30 of 90 tabletten met verlengde afgifte.

of

High density polyethyleen (HDPE) plastic fles met een plastic dop verzegeld met een folie afsluiting. Flessen bevatten 30 tabletten met verlengde afgifte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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/1/97/055/007 (30 tabletten, fles)
EU/1/97/055/008 (30 tabletten, blisterverpakking)
EU/1/97/055/009 (90 tabletten, blisterverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998
Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 augustus 2018

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