

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Sandoz 400 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg nevirapine (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tot bijna witte, ovale, biconvexe tablet, met de inscriptie "400" aan één kant en vlak aan de andere kant. De afmetingen zijn ongeveer 20,5 x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nevirapine is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1-geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van drie jaar en ouder die tabletten kunnen slikken (zie rubriek 4.2).

Nevirapine Sandoz tabletten met verlengde afgifte zijn niet geschikt voor de 14-daagse gewenningsfase voor patiënten die met nevirapine starten. Andere nevirapine formuleringen, zoals tabletten met onmiddellijke afgifte of orale suspensie, moeten gebruikt worden (zie rubriek 4.2).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nevirapine Sandoz dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-infectie.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering nevirapine is gedurende de eerste 14 dagen dagelijks één tablet met onmiddellijke afgifte van 200 mg (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat gebleken is dat er zo minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door eenmaal daags één retardtablet van 400 mg, in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale middelen.

Patiënten momenteel op een nevirapinebehandeling met tweemaal daags een tablet met onmiddellijke afgifte:

Patiënten die al behandeld worden met tweemaal daags een tablet nevirapine met onmiddellijke afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, kunnen worden omgezet naar eenmaal daags Nevirapine Sandoz 400 mg, tabletten met verlengde afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen zonder een gewenningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte.

Nevirapine Sandoz dient te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale geneesmiddelen. Voor gelijktijdig gebruik dient de door de fabrikant aanbevolen dosering 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 zijn, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 3 jaar en ouder, en adolescenten

Volgens de pediatrische doseringsaanbevelingen kunnen Nevirapine Sandoz 400 mg tabletten met verlengde afgifte ook door kinderen worden gebruikt, volgens het volwassen doseerschema, als ze:

- ≥ 8 jaar oud zijn en 43.8 kg of meer wegen of
- < 8 jaar oud zijn en 25 kg of meer wegen of
- een lichaamsoppervlak hebben van $1,17 \text{ m}^2$ of meer volgens de formule van Mosteller.

Voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder die niet voldoen aan bovenstaande criteria, moet de beschikbaarheid worden gecheckt van andere geschikte formuleringen (bijvoorbeeld 50 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte).

Kinderen jonger dan 3 jaar

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

Voor patiënten jonger dan 3 jaar en voor alle andere leeftijdsgroepen moet de beschikbaarheid worden gecheckt van andere geschikte formuleringen zoals een orale suspensie met onmiddellijke afgifte.

Overwegingen bij het bepalen van de dosis

De totale dagelijkse dosis op enig ogenblik tijdens de behandeling mag voor geen enkele patiënt meer dan 400 mg bedragen. Patiënten dienen gewezen te worden op de noodzaak om Nevirapine Sandoz iedere dag volgens voorschrift in te nemen.

Patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag huiduitslag ontwikkelen, mogen pas Nevirapine Sandoz 400 mg tabletten met verlengde afgifte gaan gebruiken wanneer de huiduitslag verdwenen is. De geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De gewenningsdosis van eenmaal daags 200 mg nevirapine met onmiddellijke afgifte mag 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 van de 14-daagse gewenningsperiode op nevirapine met onmiddellijke afgifte.

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Bij volwassen nierpatiënten die dialyse ondergaan, wordt aanbevolen om na elke dialysebehandeling een extra dosis van 200 mg nevirapine met onmiddellijke afgifte te geven. Bij patiënten met $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2. Bij pediatrie patiënten die dialyse ondergaan, wordt aanbevolen om na elke dialyse een extra dosis nevirapine orale suspensie of tabletten met onmiddellijke afgifte te geven overeenkomend met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis nevirapine orale suspensie of tabletten met onmiddellijke afgifte. Dit kan helpen de effecten van dialyse op de nevirapineklaring te compenseren. Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met nierproblemen en nevirapine formuleringen met onmiddellijke afgifte dienen te worden gebruikt. De beschikbaarheid van deze andere formuleringen, bijv. tabletten met onmiddellijke afgifte/orale suspensie dient te worden gecheckt.

Leverinsufficiëntie

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

Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie en indien beschikbaar dienen nevirapine formuleringen met onmiddellijke afgifte te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De tabletten met verlengde afgifte dienen te worden ingenomen met vloeistof; ze mogen niet worden gebroken of gekauwd.

Nevirapine Sandoz mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

Het opnieuw toedienen aan patiënten bij wie de waarden van ASAT of ALAT hoger waren dan 5 ULN tijdens eerdere nevirapinebehandeling, en bij wie 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

Nevirapine Sandoz dient alleen te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Nevirapine Sandoz mag niet gebruikt worden als

enig actief antiretroviraal middel omdat is bewezen dat monotherapie met ieder antiretroviraal middel resulteert in virusresistentie.

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine zijn een kritische periode, die een nauwkeurige controle van de patiënt vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (waaronder gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)) of ernstige hepatitis/leverfalen te ontdekken. Het grootste risico op leveraandoeningen en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Het risico op leveraandoeningen blijft echter ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere waarden van CD4-cellen ($>250/\text{mm}^3$ bij volwassen vrouwen en $>400/\text{mm}^3$ bij volwassen mannen) bij aanvang van de nevirapinebehandeling gaan gepaard met een verhoogd risico op leveraandoeningen als de patiënt aantoonbaar hiv-1 RNA in het plasma heeft bij aanvang van de nevirapinebehandeling - dat wil zeggen een concentratie van ≥ 50 kopieën/ml. Omdat zowel in gecontroleerde als in ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit voornamelijk 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 $250/\text{mm}^3$ en volwassen mannen met een CD4-celaantal groter dan $400/\text{mm}^3$ 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 tekenen of symptomen van hepatitis, ernstige huidreactie of overgevoeligheidsreacties ontwikkelen, dienen te stoppen met nevirapine en direct medisch advies in te winnen. Nevirapine mag niet herstart worden na ernstige lever-, huid- of overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3).

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

Huidreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende huidreacties opgetreden, waaronder fatale, bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, hoofdzakelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Hieronder waren gevallen van het Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele verschijnselen en viscerale betrokkenheid. Patiënten dienen gedurende de eerste 18 weken van de behandeling intensief te worden gecontroleerd. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd als zich een geïsoleerde huiduitslag voordoet. Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard gaande met constitutionele symptomen (zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn of algehele malaise), waaronder Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse. Nevirapine dient ook definitief te worden gestaakt bij patiënten die last hebben van overgevoeligheidsreacties (gekaracteriseerd door huiduitslag met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie), zie rubriek 4.4.

De toediening van nevirapine in hoger dan de aanbevolen dosering kan de frequentie en ernst van huidreacties, zoals het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, doen toenemen.

Bij patiënten die huid- en/of leverreacties krijgen in samenhang met het gebruik van nevirapine, is rhabdomyolyse waargenomen.

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

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering van 200 mg per dag gedurende de gewenningsperiode en een lange periode tussen het verschijnen van de eerste symptomen en het raadplegen van de arts. Vrouwen lijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van huiduitslag dan mannen, ongeacht of ze een therapie met of zonder nevirapine krijgen.

Patiënten moet worden verteld dat een belangrijk toxisch effect van nevirapine huiduitslag is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van huiduitslag en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meeste gevallen van met nevirapine samenhangende huiduitslag treden op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van huiduitslag.

Patiënten moet worden verteld dat ze niet met de behandeling met Nevirapine Sandoz mogen beginnen totdat een eventuele huiduitslag gedurende de gewenningsperiode van 14 dagen met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte verdwenen is. De startdosering van eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke 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 huiduitslag of huiduitslag 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 mag nevirapine niet opnieuw worden gestart.

Als patiënten een vermoedelijk met nevirapine samenhangende huiduitslag vertonen, dienen leverfunctietests uitgevoerd te worden. Patiënten met matige tot ernstige verhogingen (ASAT of ALAT >5 ULN) dienen definitief te stoppen met nevirapine.

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

Hepatische reacties

Bij patiënten die werden behandeld met nevirapine, is ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale fulminante hepatitis, voorgekomen. De eerste 18 weken van de behandeling zijn 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 samenhangend met het gebruik van nevirapine ondervinden, is rhabdomyolyse waargenomen.

Verhoogde ASAT- of ALAT-spiegels van $\geq 2,5$ ULN en/of co-infectie met hepatitis B en/of C bij aanvang van de antiretrovirale therapie gaat gepaard met een hoger risico op hepatische bijwerkingen gedurende antiretrovirale behandeling in het algemeen, en dus ook nevirapinebevattende therapieën.

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4-waarden bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen op de lever. In een retrospectieve analyse van gepoolde klinische studies hadden vrouwen een driemaal 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. Voornamelijk bij patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger hadden vrouwen met CD4-waarden >250 cellen/ mm^3 een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen op de lever als vrouwen met CD4-waarden <250 cellen/ mm^3 (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico is waargenomen bij mannen met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en CD4-waarden >400 cellen/ mm^3 (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4-waarden <400 cellen/ mm^3). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (<50 kopieën/ml).

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

Controle van de leverfunctie

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

Afwijkingen in leverfunctietests, sommige al in de eerste paar weken van de behandeling, zijn gemeld tijdens gebruik van nevirapine.

Asymptomatische verhogingen van leverenzymen zijn vaak beschreven en zijn niet noodzakelijkerwijs een contra-indicatie voor het gebruik van nevirapine. Een asymptomatische verhoging van GGT is 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 eenmaal en vervolgens regelmatig. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd als de patiënt tekenen of symptomen heeft die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

Een verandering van het controleschema is niet nodig voor patiënten die al behandeld worden met tweemaal daags nevirapine met onmiddellijke afgifte en die overgaan op eenmaal daags Nevirapine Sandoz 400 mg.

Indien ASAT of ALAT $\geq 2,5$ ULN voor of tijdens de behandeling, dient de leverfunctie frequenter gecontroleerd te worden tijdens regelmatig klinisch bezoek. Nevirapine mag niet toegediend worden aan patiënten die voor aanvang van de behandeling een ASAT of ALAT >5 ULN hebben; de waarden van ASAT/ALAT dienen eerst te stabiliseren tot <5 ULN (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 gevoelige lever. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden direct medische hulp in te roepen als deze verschijnselen zich voordoen.

Indien ASAT of ALAT stijgt tot >5 ULN tijdens de behandeling, dient nevirapine direct te worden gestaakt. Als ASAT en ALAT normaliseren en als de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen had van hepatitis, rash, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het misschien mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval te beoordelen, met een startdosis van een tablet met onmiddellijke afgifte van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door Nevirapine Sandoz 400 mg per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctieafwijkingen terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt.

Als klinische hepatitis ontstaat, gekarakteriseerd door anorexia, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige leverfunctietestafwijkingen (uitgezonderd GGT)), moet de behandeling met nevirapine definitief worden gestaakt. Nevirapine 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 nevirapine zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Nevirapine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Farmacokinetische resultaten 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 combinatietherapie, 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, waaronder leverfalen waarvoor transplantatie was vereist, is gemeld bij niet-hiv-geïnfecteerde personen die met nevirapine werden behandeld tijdens post-exposure profylaxe (PEP), een niet-geregistreerde toepassing. Het gebruik van nevirapine voor PEP, in het bijzonder voor wat betreft 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 virussuppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog resterend risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Hormonale geboortebeperring, uitgezonderd depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA), mag niet als enig anticonceptiemiddel gebruikt worden door vrouwen die nevirapine gebruiken, aangezien nevirapine de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kan verlagen. Daarom, en om het risico op hiv-transmissie te reduceren, worden barrièrevoorbehoedsmiddelen (bijv. 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. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

In klinische onderzoeken is van nevirapine in verband gebracht 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 nevirapine 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 gemeld, vooral bij patiënten met gevorderde hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen als hun gewrichten pijnlijk of stijf worden of als zij problemen krijgen met bewegen.

Immuunreactiveringssyndroom:

Bij 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. Eventuele symptomen van een 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 nevirapine 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).

Zidovudine gaat vaak gepaard met granulocytopenie. 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.

Enkele patiënten die andere nevirapineformuleringen met verlengde afgifte gebruikten, hebben gemeld dat er restanten in de ontlasting zijn teruggevonden die lijken op intacte tabletten. Gebaseerd op de beschikbare gegevens had dit geen effect op de therapeutische respons van deze andere formuleringen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende gegevens zijn verkregen met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte maar het wordt verwacht dat ze van toepassing zijn op alle doseringsvormen.

Nevirapine induceert CYP3A en mogelijk CYP2B6, waarbij de maximale inductie 2-4 weken na aanvang van de meervoudige-dosistherapie optreedt.

Stoffen die gebruik maken van deze metabole route, kunnen verlaagde plasmaconcentraties hebben als ze samen met nevirapine worden gebruikt. De therapeutische werkzaamheid van door 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 geometrisch gemiddelde met een 90% betrouwbaarheidsinterval (90% BI), 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-INFECTIEVE MIDDELEN		
Antiretrovirale middelen		
<i>NRTI's</i>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} ND Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP450-enzymen.	Nevirapine en emtricitabine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.
Abacavir	In humane levermicrosomen remde abacavir geen cytochroom P450-isovormen.	Nevirapine en abacavir kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, wat wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine 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 leken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir plasmaspiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderden niet als nevirapine werd gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.
Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C _{min} ND 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 nevirapine wordt gebruikt in combinatie met zidovudine. Zidovudine gaat vaak gepaard met granulocytopenie. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken, en speciaal pediatrie patiënten en

		patiënten die hogere doses zidovudine krijgen of patiënten met een beperkte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie, een toegenomen risico op granulocytopenie. Bij dergelijke patiënten dienen hematologische parameters zorgvuldig gecontroleerd te worden.
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)	Gelijktijdig gebruik van efavirenz en nevirapine wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) vanwege additieve toxiciteit en omdat deze combinatie niet leidt tot verbetering van de werkzaamheid in vergelijking met een van beide NNRTI's alleen (voor resultaten van de 2NN studie, zie rubriek 5.1)
Delavirdine	Interacties zijn niet onderzocht.	Gelijktijdig gebruik van nevirapine met NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine met nevirapine kan leiden tot een significante afname van de plasmaconcentraties van etravirine en het verlies van therapeutisch effect van etravirine.	Gelijktijdig gebruik van nevirapine met NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interacties zijn niet onderzocht.	Gelijktijdig gebruik van nevirapine met NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
PI's		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</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) <u>Atazanavir/r 400/100 mg:</u> Atazanavir/r 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 300/100 mg zonder nevirapine) 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)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en nevirapine gelijktijdig toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	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) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met darunavir.

	Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	
Fosamprenavir 1,400 mg tweemaal daags	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) 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)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met nevirapine te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	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) 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)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine 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 nevirapine wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags aanbevolen, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van nevirapine aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<u>Pediatische patiënten:</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 nevirapine 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 van de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gelcapsules versterkt met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir versterkt met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine 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	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.

	een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C_{min} zien.	
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien de metabole route worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met nevirapine.
Maraviroc 300 mg eenmaal daags	Maraviroc AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND 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 nevirapine.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/cobicistat	Interacties zijn niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A-remmer, remt significant leverenzymen en ook andere metabole wegen. Daarom zal gelijktijdige toediening waarschijnlijk leiden tot verminderde plasmaspiegels van cobicistat en nevirapine.	Gelijktijdig gebruik van nevirapine en elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met nevirapine.
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 blootstelling aan claritromycine was significant afgenomen; de blootstelling aan de 14-OH-metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycinemetaboliet een verminderde werking heeft tegen infectie met <i>Mycobacterium avium</i> -intracellulair complex, kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine te gebruiken, zoals azitromycine. Aanbevolen wordt om goed te controleren op leverafwijkingen.
Rifabutine 150 or 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)	Er is geen significant effect op de gemiddelde farmacokinetische parameters van rifabutine en nevirapine waargenomen. Er is

	<p>Metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Een klinisch niet relevante toename van de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) vergeleken met historische gegevens is gerapporteerd.</p>	<p>geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en nevirapine gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutine-blootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinotoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.</p>
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	<p>Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C_{min} ND Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.</p>	<p>Combinatie van nevirapine en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een nevirapine-bevattende hiv-therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.</p>
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.</p>	<p>Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan nevirapine is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.</p>
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.</p>	<p>Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.</p>
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	<p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} ND Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	<p>Ketoconazol en nevirapine dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).</p>
ANTIVIRALE MIDDELEN VOOR CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	<p>Resultaten van in vitro studies toonden een zwak antagonisme voor nevirapine van adefovir (zie rubriek 5.1). Dit is niet bevestigd in klinische onderzoeken en verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir had geen effect op een van de veel voorkomende CYP-isovormen waarvan betrokkenheid bekend is in het humane metabolisme</p>	<p>Adefovir en nevirapine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.</p>

	en wordt uitgescheiden via de nieren. Geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie wordt verwacht.	
Boceprevir	Boceprevir wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4/5. Gelijktijdige toediening van boceprevir met geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren of remmen, kan de blootstelling verhogen of verlagen. Plasma dalconcentraties van boceprevir waren verlaagd wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een NNRTI met een vergelijkbare metabole weg als nevirapine. Het klinische resultaat van deze waargenomen afname van boceprevir dalconcentraties is niet direct geëvalueerd.	Het wordt niet aanbevolen om boceprevir en nevirapine gelijktijdig toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Entecavir	Entecavir is geen substraat, induceerder of remmer van CYP450-enzymen. Wegens de metabole weg van entecavir wordt er geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Entecavir en nevirapine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerd interferon alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen hebben geen bekend effect op CYP3A4 of 2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Interferonen en nevirapine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in vitro</i> studies toonden een zwak antagonisme voor nevirapine van ribavirine (zie rubriek 5.1). Dit is niet bevestigd door klinisch onderzoek en verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remt geen cytochroom P450-enzymen en er is geen bewijs van toxiciteitsstudies dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Ribavirine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telaprevir	Telaprevir wordt gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4 en is een P-glycoproteïnesubstraat. Andere enzymen kunnen betrokken zijn bij het metabolisme. Gelijktijdige toediening van telaprevir en geneesmiddelen die CYP3A4 en/of P-gp induceren, kunnen de plasmaconcentraties van telaprevir verlagen. Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies met telaprevir en nevirapine gedaan, maar interactiestudies met telaprevir en een NNRTI met een soortgelijke	Voorzichtigheid is geboden wanneer telaprevir en nevirapine gelijktijdig worden toegediend. Bij gelijktijdige toediening met nevirapine dient een dosisaanpassing van telaprevir te worden overwogen.

	metabole weg als nevirapine toonden een afname van de niveaus van beide producten. Resultaten van DDI studies met telaprevir en efavirenz lieten zien dat voorzichtigheid is geboden wanneer telaprevir gelijktijdig met P450-induceerders wordt toegediend.	
Telvivudine	Telvivudine is geen substraat, induceerder of remmer van het CYP450-enzymstelsel. Gezien de metabole weg van telvivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht.	Telvivudine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
ANTACIDA		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de farmacokinetische parameters van cimetidine waargenomen. Nevirapine C_{min} ↑ 1,07	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met nevirapine.
ANTITHROMBOTICA		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antithromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.
ANTICONCEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C_{max} ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van nevirapine veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en nevirapine gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Orale hormonale anticonceptiva dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die nevirapine gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met nevirapine 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} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGETICA/OPIOÏDEN		
Methadon Individuele dosering per patiënt	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C_{min} ND Methadon C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met nevirapinetherapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. De methadondosis dient zo nodig 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 transporteiwitten.	Kruidenpreparaten die Sint-Janskruid bevatten dienen niet met nevirapine te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al Sint-Janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de virusspiegels 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 nevirapine 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 met humane levermicrosomen toonden aan dat de vorming van gehydroxyleerde nevirapinemetabolieten niet beïnvloed werd door de aanwezigheid van dapson, rifabutine, rifampicine en trimethoprim/sulfamethoxazol. Ketoconazol en erytromycine 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 rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

De beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit.

Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Er is geen waarneembare teratogeniteit gevonden tijdens reproductieonderzoeken 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 hepatotoxiciteit 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.

Het wordt aanbevolen dat moeders met een hiv-infectie geen borstvoeding geven aan hun kind, om het risico op postnatale transmissie van hiv te vermijden, en dat moeders stoppen met het geven van borstvoeding als zij nevirapine gebruiken.

Vruchtbaarheid

In onderzoek naar reproductietoxicologie werden bij ratten aanwijzingen gevonden voor een vermindering 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 om machines te bedienen. Patiënten dient echter verteld te worden dat zij bijwerkingen zoals vermoeidheid kunnen ervaren tijdens de behandeling met nevirapine. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines. Als patiënten last hebben van vermoeidheid, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met nevirapine tabletten met verlengde afgifte bij therapie-naïeve patiënten (waaronder de gewenningsfase met tabletten met onmiddellijke afgifte) in klinisch onderzoek 1100.1486 (VERxVE) waren huiduitslag, misselijkheid, abnormale leverfunctietests, hoofdpijn, vermoeidheid, hepatitis, buikpijn, diarree en pyrexie. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen voor nevirapine tabletten met verlengde afgifte die niet eerder bekend waren voor nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en orale suspensie.

Postmarketing surveillance laat zien dat de ernstigste bijwerkingen van nevirapine zijn: Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekarakteriseerd door uitslag met constitutionele symptomen zoals koorts, artralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie. De eerste 18 weken van de behandeling zijn 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 nevirapine tabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiedata van bijwerkingen waargenomen bij groepen van de klinische studie 1100.1486 met 1068 patiënten die blootgesteld waren aan nevirapine in combinatie met tenofovir/emtricitabine met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte (gewenningsfase, tabel 1) en nevirapine tabletten met verlengde afgifte (gerandomiseerde fase/onderhoudsfase, tabel 2).

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

Tabel 1: Gewenningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak granulocytopenie
Soms anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria),
 geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak buikpijn, misselijkheid, diarree

Soms braken

Lever- en galaandoeningen

Soms geelzucht, fulminante hepatitis (kan dodelijk zijn)

Zelden hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit) (0,09%)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak huiduitslag (6,7%)

Soms Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,2%),
angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak vermoeidheid, pyrexie

Onderzoeken

Soms afwijkende leverfunctietests (verhoogd alanine aminotransferase; verhoogde transaminases; verhoogd aspartaat aminotransferase; verhoogd gammaglutamyltransferase; verhoogde leverenzymen; hypertransaminasiëmie); verlaagd fosfor in het bloed; verhoogde bloeddruk

Tabel 2: Onderhoudsfase met nevirapine tabletten met verlengde afgifte

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms anemie, granulocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria),
geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak buikpijn, misselijkheid, braken, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,6%)

Soms geelzucht, fulminante hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak uitslag (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 leverfunctietests (verhoogd alanine aminotransferase; verhoogde transaminases; verhoogd aspartaat aminotransferase; verhoogd gammaglutamyltransferase; verhoogde leverenzymen; hypertransaminasiëmie); verlaagd fosfor in het bloed; verhoogde bloeddruk

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in andere onderzoeken naar nevirapine of in post-marketing surveillance maar zijn niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie 1100.1486.

Omdat granulocytopenie, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie, geelzucht, fulminante hepatitis (die dodelijk kan zijn), urticaria, verlaagde bloedfosforspiegel en verhoogde bloeddruk tijdens de gewinningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte niet werden gezien in studie 1100.1486, werd de frequentie categorie geschat op basis van een statistische berekening gebaseerd op het totale aantal patiënten die blootgesteld waren aan nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte in de gewinningsfase van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n=1068).

Omdat anemie, granulocytopenie, anafylactische reacties, geelzucht, Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (die dodelijk kunnen zijn), angio-oedeem, verminderde fosforwaarden in het bloed en verhoogde bloeddruk niet werden gezien in de onderhoudsfase met nevirapine tabletten met verlengde afgifte in studie 1100.1486, werd op overeenkomstige wijze de frequentie categorie geschat op basis van een statistische berekening gebaseerd op het aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine tabletten met verlengde afgifte in 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 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-nierfalensyndroom gemeld.

Bij 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-immuunziektes (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, gevorderde hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag. De huiduitslag bestaat gewoonlijk uit lichte tot matig ernstige maculopapuleuze, erythemateuze huiduitslag, met of zonder jeuk, op de romp, het gezicht en de armen en benen. Overgevoeligheid (anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria) is gemeld. Huiduitslag treedt geïsoleerd op of in de context van een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekenmerkt door huiduitslag gepaard gaande met constitutionele symptomen zoals koorts, artralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie.

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

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen antiretroviraal-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte gedurende 14 dagen (n=1068); daarna werden ze gerandomiseerd om ofwel tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte te krijgen ofwel 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir+emtricitabine als achtergrondtherapie. De veiligheidsgegevens bestonden uit alle patiëntvisites tot het tijdstip waarop de laatste patiënt de 144 weken in de studie bereikte. Ook de veiligheidsgegevens voor de patiëntvisites in de open label verlenging na week 144 (waaraan patiënten van beide behandelingsgroepen die de 144-weeken geblindeerde fase afgerond hadden, konden meedoen) werden beoordeeld. Ernstige of levensbedreigende huiduitslag die gerelateerd werd geacht aan behandeling met nevirapine kwam voor bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewenningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte. Ernstige uitslag kwam voor bij 1,4% en 0,2% van de patiënten op de nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en de nevirapine tabletten met verlengde afgifte respectievelijk, tijdens de randomisatiefase. Er werden geen levensbedreigende (graad 4) gevallen van huiduitslag die gerelateerd werden geacht aan nevirapine behandeling gemeld tijdens de randomisatiefase van deze studie. Zes gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom werden gemeld in de studie; op één na traden alle op binnen de eerste 30 dagen van de nevirapinebehandeling.

In studie 1100.1526 (TRANxITION) werden patiënten op tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte voor ten minste 18 weken gerandomiseerd om ofwel eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte te krijgen (n=295) ofwel te blijven op hun nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte (n=148). In deze studie werd in geen van beide groepen graad 3 of graad 4 huiduitslag waargenomen.

Lever en gal

De vaakst geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek zijn verhogingen van leverfunctietests, waaronder 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, waaronder fatale fulminante hepatitis) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met nevirapine. De beste voorspeller van ernstige bijwerkingen op de lever waren verhoogde basale leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling zijn een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen behandeling-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte gedurende 14 dagen; daarna werden ze gerandomiseerd om ofwel tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte te ontvangen ofwel eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte. Alle patiënten ontvingen tenofovir+emtricitabine als achtergrondbehandeling. Patiënten werden toegelaten met CD4-aantallen <250 cellen/mm³ voor vrouwen en <400 cellen/mm³ voor mannen. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld in deze studie. De

veiligheidsgegevens bestaan uit alle patiëntvisites tot het tijdstip waarop de laatste patiënt studieweek 144 voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte was 0,5%.

Na de gewenningsfase was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,8% in de groep op nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en 1,6% in de groep op nevirapine tabletten met verlengde afgifte. In het algemeen was er een vergelijkbare incidentie van symptomatische leveraandoeningen tussen mannen en vrouwen die meededen aan VERxVE.

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

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op ervaring in klinische onderzoeken met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en orale suspensie bij 361 pediatrische patiënten, van wie de meeste een combinatiebehandeling met zidovudine of/en didanosine kregen, zijn de meest frequent gerapporteerde aan nevirapine gerelateerde bijwerkingen dezelfde als de waargenomen bijwerkingen bij volwassenen.

Granulocytopenie werd bij kinderen vaker gezien.

In een open-label klinische studie (ACTG 180) trad geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie op bij 5/37 (13,5%) van de patiënten. In ACTG 245, een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek, was de frequentie van ernstige geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie 5/305 (1,6%). Geïsoleerde gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom of Stevens-Johnson/toxische epidermale necrolyse transitieyndroom 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen nevirapine-overdosering. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdosering met nevirapine tabletten met onmiddellijke 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, huiduitslag, duizeligheid, braken, stijging van transaminases en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatrische patiënten

Er is een geval gemeld van onbedoelde zware 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 groep: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, 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%-inhiberende concentratie) van 63 nM tegen een scala van groep M hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, F, G en H, en circulerende recombinante vormen (CRF's), CRF01_AE, CRF02_AG en CRF12_BF die zich repliceren in humane embryonale nier-293-cellen. In een scala van 2923 klinische, voornamelijk subtype B, hiv-1-isolaten was de gemiddelde EC50-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC50-waarden worden gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, uit monocyten afkomstige 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 vertoonde een sterke antagonistische anti-hiv-1-activiteit *in vitro* (zie rubriek 4.5) en was additief tot antagonistisch in combinatie met de proteaseremmer ritonavir of de fusieremmer enfuvirtide. Nevirapine vertoonde een additieve tot synergistische anti-hiv-1-activiteit 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-middel adefovir en door het anti-HCV-middel ribavirine.

Resistentie

Hiv-1-isolaten met een verminderde gevoeligheid (100-250 maal) 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 tot het ontstaan van nevirapineresistentie in een celcultuur veranderde niet 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 eenmaal 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-resistentie-geassocieerde substituties bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

Genotypische analyse is uitgevoerd op isolaten van 86 antiretroviraal-naïeve patiënten die stopten met studie VERxVE (1100.1486) na het optreden van virologisch falen (rebound, gedeeltelijke respons) of als gevolg van een bijwerking of die een voorbijgaande toename van de viral load hadden tijdens de studie. De analyse van deze monsters van patiënten die tweemaal daags nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte kregen of eenmaal daags nevirapine tabletten met verlengde afgifte in combinatie met tenofovir en emtricitabine, toonde dat isolaten van 50 patiënten resistentiemutaties bevatten die verwacht waren bij een op nevirapine gebaseerd regime. Van deze 50 patiënten ontwikkelden er 28 resistentie tegen efavirenz en 39 resistentie tegen etravirine (de meest gemelde resistentiemutatie was Y181C). Er was geen verschil gebaseerd op de formulering die werd gebruikt (tweemaal daags onmiddellijke afgifte of eenmaal daags verlengde afgifte).

De waargenomen mutaties bij falen waren die die werden verwacht bij een op nevirapine gebaseerd regime. Twee nieuwe substituties op codons al eerder geassocieerd met nevirapineresistentie werden waargenomen: 1 patiënt met Y181I in de groep op nevirapine tabletten met verlengde afgifte en 1 patiënt met Y188N in de groep op nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte. Resistentie tegen nevirapine werd bevestigd door het fenotype.

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 proteaseremmers, hiv integraseremmers 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 resultaten

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

Klinische studies met tabletten met verlengde afgifte

De klinische werkzaamheid van nevirapine tabletten met verlengde afgifte is gebaseerd op 48-weeken gegevens van een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy fase 3 studie (VERxVE-studie 1100.1486) bij behandeling-naïeve patiënten en op 24-weeken gegevens van een voortdurende, gerandomiseerde, open-label studie bij patiënten die omgezet waren van nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte tweemaal daags toegediend naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags toegediend (TRANxITION-studie 1100.1526).

Therapie-naïeve patiënten

VERxVE (studie 1100.1486) is een fase 3 studie waarbij therapie-naïeve patiënten 14 dagen lang eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte kregen en daarna gerandomiseerd werden naar tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte of eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte. Alle patiënten ontvingen tenofovir+emtricitabine als achtergrondbehandeling.

De randomisatie werd gestratificeerd door screening van het hiv-1 RNA-niveau (≤ 100.000 kopieën/ml en > 100.000 kopieën/ml). Geselecteerde demografische en baseline ziektekenmerken worden getoond in Tabel 1.

Tabel 1: Demografische en baseline ziektekenmerken van studie 1100.1486

	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte n=508*	Nevirapine tabletten met verlengde afgifte n=505
Geslacht		
- Mannelijk	85%	85%
- Vrouwelijk	15%	15%
Ras		
- Blank	74%	77%
- Negroïde	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Anders**	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%

* Waaronder 2 patiënten die werden gerandomiseerd maar nooit geblindeerd geneesmiddel ontvingen.

** Waaronder Amerikaanse Indianen en oorspronkelijke bewoners van Alaska en van Hawaï/Stille Zuidzee-eilanden.

Tabel 2 beschrijft de resultaten in week 48 van de VERxVE studie (1100.1486).

Deze resultaten omvatten alle patiënten die waren gerandomiseerd na de 14-daagse gewenningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en die ten minste 1 dosis geblindeerd geneesmiddel kregen.

Tabel 2: Resultaten in week 48 van studie 1100.1486*

	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte n=506	Nevirapine tabletten met verlengde afgifte n=505
Virologische responder (hiv-1 RNA <50 kopieën/ml)	75,9%	81,0%
Virologisch falen	5,9%	3,2%
- Nooit onderdrukt tot week 48	2,6%	1,0%
- Rebound	3,4%	2,2%
Staking van geneesmiddel voor week 48	18,2%	15,8%
- Dood	0,6%	0,2%
- Bijwerkingen	8,3%	6,3%
- Ander**	9,3%	9,4%

* Waaronder patiënten die ten minste 1 dosis geblindeerd geneesmiddel kregen na randomisatie. Patiënten die de behandeling staakten tijdens de gewenningsfase zijn uitgesloten.

** Waaronder niet beschikbaar voor follow-up, toestemming teruggetrokken, niet-compliant, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en andere.

In week 48 was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in CD4-celaantal 184 cellen/mm³ en 197 cellen/mm³ voor respectievelijk de groep die nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte kreeg en de groep die nevirapine met verlengde afgifte kreeg.

Tabel 3 toont de resultaten in week 48 van studie 1100.1486 (na randomisatie) van baseline viral load.

Tabel 3: Resultaten in week 48 van studie 1100.1486 van baseline viral load*

	Aantal met respons/totaal aantal (%)		Verskil in % (95% BI)
	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte	Nevirapine tabletten met 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)**

*Waaronder patiënten die ten minste 1 dosis geblindeerd geneesmiddel kregen na randomisatie. Patiënten die de behandeling staakten tijdens de gewenningsfase zijn uitgesloten.

** Gebaseerd op Cochran statistiek met continuïteitscorrectie voor de berekening van de variatie.

Het totale percentage van patiënten die reageerden op de behandeling waargenomen in studie 1100.1486 (waaronder de gewenningsfase), ongeacht de formulering, is $793/1068=74,3\%$. De noemer 1068 bevat 55 patiënten die stopten met de behandeling tijdens de gewenningsfase en twee patiënten die gerandomiseerd werden maar nooit behandeld zijn met gerandomiseerd geneesmiddel. De teller 793 is het aantal patiënten die in week 48 een reactie op de behandeling vertoonden (384 van de groep op tabletten met onmiddellijke afgifte en 409 van de groep op tabletten met verlengde afgifte).

Lipiden, veranderingen t.o.v. baseline

Veranderingen t.o.v. baseline in lipiden op de nuchtere maag worden getoond in Tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van laboratoriumlipidenwaarden bij baseline (screening) en in week 48 van studie 1100.1486

	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte			Nevirapine tabletten met verlengde afgifte		
	Baseline (gemiddeld) n=503	Week 48 (gemiddeld) n=407	Percentage verandering n=406	Baseline (gemiddeld) n=505	Week 48 (gemiddeld) n=419	Percentage verandering* 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 verandering is de mediaan van wijzigingen in een patiënt t.o.v. baseline bij patiënten met zowel baseline- als week 48-waarden en is niet het simpele verschil tussen de baseline- en week 48-gemiddelden.

Patiënten die overschakelen van nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte

TRANxITION (studie 1100.1526) is een fase 3 studie om de veiligheid en antivirale activiteit te evalueren bij patiënten die overschakelden van nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte. In deze open-label studie werden 443 patiënten die al antivirale behandeling kregen met tweemaal daags nevirapine 200 mg tabletten met onmiddellijke afgifte en die hiv-1 RNA <50 kopieën/ml hadden, gerandomiseerd in een 2:1 ratio voor behandeling met eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte of tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte. Ongeveer de helft van de patiënten had tenofovir+emtricitabine als achtergrondbehandeling en de rest van de patiënten kreeg abacavirsulfaat+lamivudine of zidovudine+lamivudine. Ongeveer de helft van de patiënten had ten minste 3 jaar behandeling met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte gehad voordat zij aan studie 1100.1526 meededen.

In week 24 na randomisatie in de TRANxITION studie hadden 92,6% en 93,6% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daag 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte of eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte kregen, nog steeds een hiv-1 RNA <50 kopieën/ml.

Pediatrische patiënten

De 48-weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de doseringen van 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapine 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 over de uitwisselbaarheid van 400 mg tabletten met verlengde afgifte en 100 mg tabletten met verlengde afgifte.

Absorptie

De farmacokinetiek van nevirapine is onderzocht in een enkelvoudige-dosisstudie (studie 1100.1485) met nevirapine tabletten met verlengde afgifte bij 17 gezonde vrijwilligers.

De relatieve biologische beschikbaarheid van nevirapine toegediend als een tablet nevirapine met verlengde afgifte van 400 mg is ongeveer 75% ten opzichte van twee tabletten nevirapine met onmiddellijke afgifte van 200 mg. De gemiddelde piekplasmaconcentratie van nevirapine was 2060 ng/ml gemeten gemiddeld 24,5 uur na toediening van nevirapine tabletten met verlengde afgifte van 400 mg.

De farmacokinetiek van nevirapine tabletten met verlengde afgifte is ook onderzocht in een multidoses farmacokinetische studie (studie 1100.1489) bij 24 hiv-1-geïnfekteerde patiënten die overschakelden van chronische behandeling met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte. De nevirapine $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ gemeten na 19 dagen bij toediening van eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte op de nuchtere maag waren ongeveer 80% en 90% respectievelijk van de $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ gemeten wanneer de patiënten tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte toegediend kregen. Het geometrische gemiddelde van nevirapine $C_{min,ss}$ was 2770 ng/ml.

Wanneer nevirapine tabletten met verlengde afgifte toegediend werden met een vetrijke maaltijd, waren de nevirapine $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ ongeveer 94% en 98% respectievelijk van de $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ gemeten wanneer de patiënten nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte toegediend kregen. Het verschil tussen de farmacokinetiek van nevirapine tabletten met verlengde afgifte toegediend in nuchtere en gevoede toestand wordt niet beschouwd als klinisch relevant. Nevirapine Sandoz tabletten met verlengde afgifte kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

Sommige patiënten die andere formuleringen van nevirapine tabletten met verlengde afgifte gebruikten, hebben gemeld dat ze restanten terugvonden in de ontlasting die kunnen lijken op hele tabletten. Gebaseerd op de beschikbare gegevens is niet gebleken dat dit de therapeutische respons beïnvloedt.

Distributie

Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd.

Na intraveneuze toediening aan gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09$ l/kg, wat wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine wordt voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaal vocht ($n=6$) 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 uitgebreid gebiotransformeerd wordt via cytochroom P450 (oxidatief) metabolisme tot 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/excretieonderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine, een enkele dosis van 50 mg ¹⁴C-nevirapine gegeven. Ongeveer 91,4±10,5% van de radioactief gemerkte dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was (81,3±11,1%), vergeleken met de feces (10,1±1,5%). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten.

Zodoende vormen cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten de belangrijkste route voor 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 van 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.

Speciale groepen:

Renale dysfunctie

De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met onmiddellijke afgifte is vergeleken bij 23 patiënten met lichte ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) of ernstige renale dysfunctie ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), nierfalen of terminale nierziekte waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80$ ml/min).

Nierinsufficiëntie (licht, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg.

Patiënten met terminale nierziekte waarbij dialyse is vereist, vertoonden echter een 43,5% afname van de AUC van nevirapine binnen een behandelperiode van een week.

Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxy-metabolieten in plasma.

De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapinebehandeling met een extra tablet van 200 mg met onmiddellijke afgifte 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 nevirapinedosis noodzakelijk.

Bij pediatrie patiënten met renale dysfunctie die dialyse ondergaan, wordt aanbevolen patiënten na elke dialysebehandeling een extra dosis nevirapine orale suspensie of tabletten met onmiddellijke afgifte te geven die overeenkomt met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van nevirapine orale suspensie of tabletten met onmiddellijke afgifte. Dit zal helpen de effecten van dialyse op de klaring van nevirapine te compenseren. Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met renale dysfunctie en nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte dienen gebruikt te worden.

Leverdysfunctie

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

De patiënten in het onderzoek kregen antiretrovirale therapie bestaande uit tweemaal daags nevirapine 200 mg gedurende ten minste 6 weken voor de farmacokinetische bepalingen, met een

mediane therapieduur van 3,4 jaar. De meervoudige-dosisfarmacokinetiek van nevirapine en de vijf oxidatieve metabolieten veranderde niet in dit onderzoek.

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose hadden echter nevirapine dalspiegels boven 9000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dalspiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van geneesmiddelgeïnduceerde toxiciteit.

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg nevirapine met onmiddellijke afgifte bij hiv-negatieve patiënten met lichte 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 van 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-dosisonderzoek niet de invloed van leverinsufficiëntie op meervoudige-dosisfarmacokinetiek reflecteert (zie rubriek 4.4). Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met leverdysfunctie en nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte dienen gebruikt te worden.

Geslacht

In het multinationale 2NN-onderzoek met nevirapine met onmiddellijke afgifte werd een populatiefarmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan mannelijke patiënten. Dit verschil wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Aangezien noch het lichaamsgewicht noch de Body Mass Index (BMI) effect had op de nevirapineklaring, kan het effect van geslacht niet verklaard worden uit de lichaamsgrootte.

De effecten van geslacht op de farmacokinetiek van nevirapine tabletten met verlengde afgifte is onderzocht in studie 1100.1486. Vrouwelijke patiënten vertonen vaak hogere (ongeveer 20-30%) dalconcentraties bij zowel nevirapine tabletten met verlengde afgifte als nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte.

Ouderen

De farmacokinetiek van nevirapine in hiv-1-geïnfecteerde volwassenen lijkt niet te veranderen door leeftijd (range van 18-68 jaar). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Negroïde patiënten (n=80/groep) in studie 1100.1486 vertoonden ongeveer 30% hogere dalconcentraties dan blanke patiënten (250-325 patiënten/groep) met zowel nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte als nevirapine tabletten met verlengde afgifte gedurende 48 weken met een behandeling van 400 mg/dag.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durende studie bij pediatrische patiënten in Zuid-Afrika met 123 hiv-1-positieve, antiretrovirale therapie-naïeve patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (BI 1100.1368); en een gecombineerde analyse van vijf '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 de leeftijd, overeenkomend met toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewinningsperiode van 150 mg/m² eenmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde nevirapine dalconcentratie tussen 4 en 6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de waargenomen nevirapine dalconcentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

De gecombineerde analyse van PACTG protocollen 245, 356, 366, 377 en 403 maakte evaluatie van pediatrische patiënten jonger dan 3 maanden mogelijk (n=17) die deelnamen in deze PACTG studies. De waargenomen plasmaconcentraties van nevirapine lagen binnen het gebied dat waargenomen wordt bij volwassenen en de rest van de pediatrische populatie, maar er was meer variatie tussen de patiënten, vooral in de tweede levensmaand.

De farmacokinetiek van nevirapine tabletten met verlengde afgifte is beoordeeld in studie 1100.1518. 85 patiënten (3-<18 jaar) ontvingen nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte in een dosis die was aangepast aan het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak voor ten minste 18 weken en werden daarna overgeschakeld naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte (2x100 mg, 3x100 mg of 1x400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor 10 dagen. De waargenomen geometrische gemiddelde ratio's van nevirapine tabletten met verlengde afgifte en nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte waren ongeveer 90% voor $C_{min,ss}$ en AUC_{ss} met 90% betrouwbaarheidsintervallen tussen 80% en 125%. De ratio voor $C_{max,ss}$ was lager en kwam overeen met een eenmaal daagse toediening van tabletten met verlengde afgifte.

De geometrische gemiddelde steady-state plasma dalconcentraties van nevirapine tabletten met verlengde afgifte waren respectievelijk 3880 ng/ml, 3310 ng/ml en 5350 ng/ml in de leeftijdsgroepen 3-<6 jaar, 6-<12 jaar en 12-<18 jaar. In het algemeen was de blootstelling van kinderen gelijk aan die waargenomen bij volwassenen die nevirapine tabletten met verlengde afgifte kregen in studie 1100.1486.

In enkelvoudige-dosisstudies met parallelle groepen naar biologische beschikbaarheid (studies 1100.1517 en 1100.1531) vertoonden de nevirapine 50 en 100 mg tabletten met verlengde afgifte eigenschappen van verlengde afgifte zoals verlengde absorptie en lagere maximale concentraties, vergelijkbaar met de bevindingen wanneer een 400 mg tablet met verlengde afgifte werd vergeleken met de nevirapine 200 mg tablet met onmiddellijke afgifte. Het verdelen van een totale dosis van 200 mg in vier doses van 50 mg in plaats van twee doses van 100 mg resulteerde in een 7-11% hogere totale absorptie, maar met vergelijkbare afgiftesnelheid van het geneesmiddel. Het waargenomen farmacokinetische verschil tussen nevirapine tabletten met verlengde afgifte van 50 mg en 100 mg is niet klinisch relevant en de 50 mg tablet met verlengde afgifte kan worden gebruikt als alternatief voor de iets grotere 100 mg tablet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheid, farmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit en genotoxiciteit komen geen speciale risico's voor mensen naar voren anders dan degene die zijn gezien in klinische onderzoeken.

In carcinogeniteitsstudies induceert nevirapine levertumoren bij ratten en muizen.

Deze bevindingen houden hoogstwaarschijnlijk verband met het feit dat nevirapine een sterke leverenzyminduceerder is, en zijn niet te wijten aan een genotoxisch werkingsmechanisme.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Povidon K 25
Magnesiumstearaat
Polyethyleenoxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening van de fles: 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 10, 30, 30x1 en 90 tabletten met verlengde afgifte.

HDPE fles met een verzegelde kindveilige polypropyleen schroefdop met droogmiddel binnenin. Verpakkingsgrootte: 30 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nevirapine Sandoz 400 mg (blisterverpakking): BE515155

Nevirapine Sandoz 400 mg (HDPE fles): BE515164

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2017

Datum van de verlenging van de vergunning: 29 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021

Datum goedkeuring: 10/2021