

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nevirapine Viatris 400 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de névirapine (sous forme anhydre).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée de 400 mg contient 398 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée blancs à blanc cassé, ovales, d'environ 19 mm de longueur et 9 mm de largeur, portant la mention « M » gravée sur une face et la mention « N403 » gravée sur l'autre face. Le comprimé à libération prolongée ne doit pas être divisé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nevirapine Viatris est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes, adolescents et enfants de trois ans et plus infectés par le VIH-1 et capables d'avaler des comprimés (voir rubrique 4.2).

Les comprimés à libération prolongée ne sont pas adaptés à la période d'initiation de 14 jours chez les patients débutant un traitement par la névirapine. Durant cette période, les autres formulations de névirapine, telles que les comprimés à libération immédiate ou la suspension buvable, doivent être utilisées (voir rubrique 4.2).

L'expérience acquise avec la névirapine concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Le choix d'un traitement consécutif à Nevirapine Viatris doit se baser sur l'expérience clinique et les tests de résistance (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Nevirapine Viatris doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée de névirapine pour les patients commençant un traitement par la

névirapine est de 1 comprimé à libération immédiate de 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase d'initiation doit être respectée, car elle s'est avérée réduire la fréquence des éruptions cutanées), puis de 1 comprimé à libération prolongée de 400 mg une fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Patients prenant actuellement un traitement par névirapine à libération immédiate deux fois par jour :

Les patients qui prennent déjà un traitement par névirapine à libération immédiate deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux peuvent passer à Nevirapine Viatris 400 mg comprimés à libération prolongée une fois par jour, en association avec d'autres antirétroviraux sans période d'initiation avec la névirapine à libération immédiate.

Nevirapine Viatris doit être administrée en association avec au moins deux autres agents antirétroviraux. Pour les traitements administrés de façon concomitante, il est nécessaire de suivre les doses recommandées par les fabricants.

Si l'oubli d'une dose est constaté dans les 12 heures suivant l'heure de prise prévue, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. Si cet oubli a été constaté plus de 12 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

Population pédiatrique

Enfants âgés de trois ans et plus et adolescents

Selon les recommandations de posologie pédiatrique, les comprimés à libération prolongée de Nevirapine Viatris 400 mg peuvent également être pris par les enfants, conformément au schéma posologique pour l'adulte, s'ils :

- sont âgés de 8 ans ou plus et pèsent 43,8 kg ou plus, ou
- sont âgés de moins de 8 ans et pèsent 25 kg ou plus, ou
- ont une surface corporelle de 1,17 m² ou plus selon la formule de Mosteller

Des comprimés à libération prolongée dosés à 100 mg sont également disponibles pour les patients pédiatriques âgés de trois ans et plus.

Enfants âgés de moins de trois ans

La sécurité et l'efficacité de névirapine comprimés à libération prolongée n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour les patients âgés de moins de 3 ans et pour toutes les autres tranches d'âge (veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit respectif).

Recommandations pour la prise en charge thérapeutique

Pour tous les patients, la dose totale quotidienne à n'importe quel moment du traitement ne doit pas dépasser 400 mg. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre Nevirapine Viatris chaque jour selon la prescription du médecin.

Les patients qui développent une éruption cutanée au cours de la période d'initiation de 14 jours à la posologie de 200 mg/jour ne doivent pas commencer le traitement par Nevirapine Viatris comprimés à libération prolongée tant que l'éruption cutanée n'est pas résolue. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4). La posologie d'initiation du traitement de 200 mg de névirapine à libération immédiate

une fois par jour ne doit pas se poursuivre au-delà de 28 jours ; après cette période, un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un risque potentiel de sous-exposition et de résistance.

Les patients qui interrompent la prise de névirapine pendant plus de 7 jours doivent reprendre le schéma d'administration recommandé comportant la période d'initiation de 2 semaines par névirapine à libération immédiate.

Certaines toxicités nécessitent l'interruption du traitement par névirapine (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

La névirapine n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Chez les patients adultes présentant une altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse, une dose additionnelle de 200 mg de névirapine à libération immédiate est recommandée après chaque dialyse. Les patients avec une Clcr \geq 20ml/min ne nécessitent pas d'adaptation de dose, voir rubrique 5.2. Chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux et sous dialyse, il est recommandé qu'après chaque dialyse les patients reçoivent une dose supplémentaire de névirapine suspension buvable ou comprimés à libération immédiate équivalente à 50 % de la dose quotidienne recommandée de névirapine suspension buvable ou comprimés à libération immédiate, ce qui permettra de compenser les effets de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Nevirapine Viatris comprimés à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ; Nevirapine Viatris à libération immédiate doit donc être utilisé.

Insuffisance hépatique

La névirapine ne doit pas s'utiliser chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh, voir rubrique 4.3). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). La névirapine n'a pas été étudiée sous la forme de comprimés à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; chez ces patients, la formulation à libération immédiate de névirapine doit être utilisée.

Mode d'administration

Les comprimés à libération prolongée doivent être pris avec une boisson et ne doivent être ni écrasés ni mâchés. Nevirapine Viatris peut se prendre avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ré-administration à des patients dont le traitement a dû être interrompu définitivement à la suite d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou d'une hépatite clinique liée à l'administration de névirapine.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ou des taux d'ASAT ou d'ALAT $>$ 5 fois la LSN avant l'instauration du traitement, jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux $<$ 5 fois la LSN.

Ré-administration à des patients ayant présenté, lors d'un précédent traitement par névirapine, des taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la LSN et chez lesquels des anomalies de la fonction hépatique sont réapparues lors de la ré-administration de névirapine (voir rubrique 4.4).

Co-administration avec les préparations phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques de la névirapine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La névirapine ne doit s'utiliser qu'avec au moins deux autres agents antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

La névirapine ne doit pas être utilisée comme seul traitement antirétroviral actif, car il a été montré qu'un antirétroviral utilisé en monothérapie induit une résistance virale.

Les 18 premières semaines du traitement par névirapine constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères et menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de syndrome de Lyell) et d'hépatite/insuffisance hépatique grave. Le risque de réactions hépatiques ou cutanées est le plus élevé pendant les 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque de développer une réaction hépatique persiste au-delà de cette période et la surveillance doit se poursuivre à intervalles réguliers. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé (> 250/mm³ chez la femme adulte et > 400/mm³ chez l'homme adulte) lors de l'instauration du traitement par névirapine sont associés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques si le patient a une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable - c'est-à-dire une concentration ≥ 50 copies/ml à l'instauration du traitement par névirapine. Étant donné que des cas d'hépatotoxicité graves et menaçant le pronostic vital ont été observés lors des essais contrôlés et non contrôlés principalement menés chez des patients ayant une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ml, le traitement par névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes adultes ayant un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez les hommes adultes ayant un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³ dont la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 est détectable, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.

Dans certains cas, l'atteinte hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement par névirapine ne doit pas être réintroduit après des réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

La posologie doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période d'initiation de 14 jours (voir rubrique 4.2).

Atteintes cutanées

Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, y compris des cas fatals, sont survenues chez des patients traités par névirapine, principalement au cours des 6 premières semaines du traitement. Il s'agissait de cas de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et des atteintes viscérales. Les patients doivent être

étroitement surveillés au cours des 18 premières semaines de traitement. En cas de survenue d'une éruption cutanée isolée, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration de névirapine doit être définitivement interrompue chez tout patient qui présente une éruption cutanée sévère ou une éruption s'accompagnant de symptômes généraux (tels que fièvre, formation de vésicules, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleurs musculaires ou articulaires ou malaise général), y compris en cas de syndrome de Stevens-Johnson, ou de syndrome de Lyell. La névirapine doit être interrompue définitivement chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux et d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et altération de la fonction rénale), voir rubrique 4.4.

L'administration de névirapine à une dose supérieure à la posologie recommandée pourrait accroître la fréquence et la gravité des réactions cutanées, telles que le syndrome de Stevens- Johnson et le syndrome de Lyell.

Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des réactions cutanées et/ou hépatiques associées à la prise de la névirapine.

Il a été montré que l'administration concomitante de prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours de traitement par névirapine à libération immédiate) ne réduit pas l'incidence des éruptions cutanées liées à la névirapine, et peut s'accompagner d'une augmentation de l'incidence et de la sévérité des éruptions cutanées au cours des 6 premières semaines de traitement par névirapine.

Certains facteurs de risque de développement d'atteintes cutanées graves ont été identifiés, à savoir : non- respect de l'administration initiale de 200 mg par jour durant la période d'initiation et délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation médicale. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée que les hommes, qu'elles reçoivent ou non un traitement contenant de la névirapine.

Il faut informer les patients du fait que l'une des principales manifestations de toxicité de la névirapine est l'éruption cutanée. Ils doivent être invités à consulter rapidement leur médecin en cas d'éruption cutanée et à éviter tout retard entre les premiers symptômes et la consultation médicale. La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Les patients doivent donc être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition d'une éruption cutanée au cours de cette période.

Les patients doivent également être informés qu'ils ne doivent pas commencer à prendre Nevirapine Viatris comprimés à libération prolongée tant que toute éruption cutanée survenue durant la période d'initiation de 14 jours du traitement par névirapine à libération immédiate n'aura pas disparu. Ne pas poursuivre le schéma posologique de prise unique quotidienne de 200 mg de névirapine à libération immédiate au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être envisagé en raison du risque potentiel de sous-exposition et de résistance.

Tout patient présentant une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée s'accompagnant de symptômes généraux tels que fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, douleurs musculaires ou articulaires, malaise général doit interrompre le traitement et consulter immédiatement un médecin. La névirapine ne doit pas être ré-administrée chez ces patients.

En cas d'éruption cutanée suspectée d'être associée à la névirapine, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère des taux d'ASAT ou ALAT (> 5 LSN) doivent arrêter définitivement le traitement par névirapine.

En cas de réaction d'hypersensibilité, caractérisée par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et altération de la fonction rénale, le traitement par névirapine doit être immédiatement interrompu et ne doit pas être réintroduit (voir rubrique 4.3).

Réactions hépatiques

Des cas d'hépatotoxicité sévères et menaçant le pronostic vital (incluant une hépatite fulminante fatale) ont été observés chez des patients traités par la névirapine. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite. Le risque de réaction hépatique est plus important au cours des 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque persiste après cette période et une surveillance doit se poursuivre à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des réactions cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de névirapine.

Une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT (> 2,5 LSN) et/ou une co-infection par les virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement antirétroviral sont associées à un risque accru de survenue d'effets indésirables hépatiques au cours du traitement antirétroviral en général, y compris les schémas à base de névirapine.

Le sexe féminin et un taux élevé de CD4 lors de l'instauration du traitement par la névirapine chez les patients naïfs de traitement sont associés à un risque accru de développer des réactions indésirables hépatiques. Dans une analyse rétrospective d'études cliniques poolées portant sur la névirapine en comprimés à libération immédiate, les femmes couraient trois fois plus de risque que les hommes de présenter des réactions hépatiques symptomatiques, souvent associées à une éruption cutanée (5,8 % vs 2,2 %) ; par ailleurs, les patients (hommes ou femmes) naïfs de traitement, ayant une charge virale plasmatique détectable d'ARN du VIH-1 et présentant des taux plasmatiques plus élevés de CD4 lors de l'instauration du traitement par névirapine, avaient un risque accru de réactions hépatiques symptomatiques sous névirapine. Dans le sous-groupe incluant principalement des patients ayant une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ml, les femmes ayant des taux de CD4 > 250 cellules/mm³ avaient un risque 12 fois plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques symptomatiques, par rapport aux femmes ayant des taux de CD4 < 250 cellules/mm³ (11 % vs 0,9 %). Une augmentation du risque s'observait chez les hommes avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et des taux de CD4 > 400 cellules/mm³, par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm³ (6,3 % vs 1,2 %). Ce risque accru de toxicité basé sur des valeurs seuils du taux de CD4 n'a pas été observé chez les patients présentant une charge virale plasmatique indétectable (c'est-à-dire < 50 copies/ml).

Les patients doivent être informés que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations

majeures de la toxicité de la névirapine, et qu'elles exigent une surveillance étroite au cours des 18 premières semaines de traitement. Ils doivent être informés de la nécessité d'arrêter la névirapine en cas de survenue de symptômes évoquant une hépatite et de consulter immédiatement un médecin, qui effectuera des tests de la fonction hépatique.

Surveillance hépatique

Des tests de biochimie clinique, incluant les tests de la fonction hépatique, doivent être effectués avant le début du traitement par névirapine et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ont été rapportés chez des patients traités par névirapine, dans certains cas au cours des premières semaines de traitement.

Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques sont fréquemment décrites, mais ne constituent pas nécessairement une contre-indication au traitement par névirapine. Une élévation asymptomatique des Gamma-GT ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, ainsi que lors du 3^e mois, puis à intervalles réguliers. La fonction hépatique doit être contrôlée si le patient présente des signes ou symptômes évoquant une hépatite et/ou une hypersensibilité.

Chez les patients qui prennent déjà un traitement par névirapine à libération immédiate deux fois par jour et qui passent à Nevirapine Viatris à libération prolongée en prise unique, il n'est pas nécessaire de modifier la fréquence des contrôles.

En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT à des valeurs $\geq 2,5$ fois la LSN avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être contrôlée plus fréquemment lors de visites de suivi régulières en clinique. La névirapine ne doit pas être administrée aux patients dont les taux d'ASAT ou d'ALAT sont > 5 LSN avant instauration du traitement jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux < 5 LSN (voir rubrique 4.3).

Les médecins et les patients doivent être vigilants afin de détecter les signes avant-coureurs ou les symptômes d'hépatite, tels qu'anorexie, nausées, ictère, bilirubinurie, selles décolorées, hépatomégalie ou douleur hépatique à la palpation. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement un médecin si ces symptômes se produisent.

En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 LSN pendant le traitement, le traitement par névirapine doit être immédiatement arrêté. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, d'éruption cutanée, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une ré-administration de la névirapine peut s'envisager au cas par cas, à la dose initiale d'un comprimé de névirapine 200 mg à libération immédiate par jour pendant 14 jours, suivi d'un comprimé de Nevirapine Viatris 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Dans ce cas, une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, la névirapine doit être définitivement arrêtée.

En cas de survenue de manifestations cliniques d'hépatite, caractérisées par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère ET des anomalies biologiques

(comme des anomalies modérées à sévères des paramètres de la fonction hépatique [à l'exception des gamma-GT]), la névirapine doit être définitivement arrêtée. Nevirapine Viatris ne doit pas être réadministré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité de la névirapine sous la forme de comprimés à libération prolongée n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Nevirapine Viatris est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh, voir rubrique 4.3). Les résultats pharmacocinétiques suggèrent que la prudence s'impose lorsque la névirapine est administrée chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (classe B de Child-Pugh). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral pour l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

Pendant un traitement par association d'antirétroviraux, les patients ayant une altération préexistante de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent plus fréquemment des anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance conforme à la pratique standard. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Autres mises en garde

Prophylaxie post-exposition : Des cas d'hépatotoxicité grave, y compris une insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation, ont été rapportés chez des patients non infectés par le VIH ayant reçu des doses répétées de comprimés à libération prolongée de névirapine à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non approuvée). Aucune étude spécifique n'a évalué l'utilisation de comprimés à libération prolongée de névirapine à titre de prophylaxie post-exposition, en particulier en termes de durée du traitement ; une telle utilisation est donc fortement déconseillée.

Le traitement combiné incluant la névirapine n'est pas un traitement curatif des patients infectés par le VIH-1 ; les patients peuvent donc continuer à développer des pathologies dues à la progression de l'infection par le VIH-1, y compris des infections opportunistes.

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque résiduel ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Les femmes sous névirapine ne doivent pas utiliser de méthode hormonale autre que l'acétate de dépo-médorogestérone (DMPA) comme moyen unique de contraception, car la névirapine peut réduire les taux plasmatiques de ces médicaments. Pour cette raison, et pour réduire le risque de transmission du VIH, l'utilisation d'une méthode de contraception de barrière (par exemple le préservatif) est recommandée. Si un traitement post-ménopausique à base d'hormones est utilisé en concomitance avec un traitement par névirapine, son efficacité thérapeutique doit être surveillée.

Poids corporel et paramètres métaboliques : Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement

antirétroviral. De telles modifications peuvent être en partie liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Alors que pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge selon les besoins cliniques.

Au cours d'études cliniques, la névirapine a été associée à une augmentation du HDL-cholestérol et à une amélioration globale du rapport cholestérol total/HDL-cholestérol. Cependant, en l'absence d'études spécifiques, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. Par ailleurs, la névirapine ne s'est pas avérée causer des troubles du glucose.

Ostéonécrose : L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; toutefois, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou suivant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés à se mouvoir.

Syndrome de restauration immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, des troubles allant d'une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peuvent apparaître, et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée. Par ailleurs, l'association de névirapine avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : éfavirenz, kétoconazole, délavirdine, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), bocéprévir, fosamprénavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant en concomitance de la névirapine et de la zidovudine, et particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque accru de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.

Certains patients prenant des médicaments de composition similaire ont signalé la présence de résidus dans leurs selles pouvant ressembler à des comprimés intacts. D'après les données disponibles à ce jour, il n'a pas été démontré que cela ait une incidence sur la réponse thérapeutique. Si les patients rapportent un tel événement, ils doivent être rassurés quant à l'absence d'effet sur la réponse thérapeutique.

Névirapine Viatris contient du lactose et du sodium

Les comprimés à libération prolongée de Névirapine Viatris contiennent 398 mg lactose par dose quotidienne maximale recommandée.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit totale en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données suivantes ont été obtenues avec la névirapine administrée sous la forme de comprimés à libération immédiate, mais on s'attend à ce qu'elles s'appliquent à toutes les formes pharmaceutiques.

La névirapine est un inducteur du CYP3A et potentiellement du CYP2B6. Le phénomène d'induction métabolique est maximal 2 à 4 semaines après l'instauration d'un traitement à doses répétées.

Les médicaments empruntant cette voie métabolique peuvent voir leurs concentrations plasmatiques diminuer en cas d'administration concomitante de névirapine. Il est recommandé de contrôler l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P450 lorsqu'ils sont administrés en association avec la névirapine.

L'absorption de la névirapine n'est pas modifiée par la prise de nourriture, les traitements antiacides, ou les médicaments contenant un tampon alcalin.

Les données d'interactions présentées correspondent aux valeurs des moyennes géométriques, avec un intervalle de confiance à 90 % (IC à 90 %) lorsque ces données sont disponibles. ND = Non Déterminé, ↑ = Augmenté, ↓ = Diminué, ↔ = Pas d'effet.

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant l'administration concomitante
ANTI-INFECTIEUX		
ANTIRÉTROVIRAUX		
INTI		
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} ND Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	La didanosine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Emtricitabine	L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes humaines du cytochrome P450	La névirapine et l'emtricitabine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.

Abacavir	Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450.	La névirapine et l'abacavir peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Lamivudine 150 mg deux fois par jour	La clairance apparente et le volume de distribution de la lamivudine n'ont pas été modifiés, suggérant que la névirapine n'a aucun effet inducteur sur la clairance de la lamivudine.	La lamivudine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Stavudine 30/40 mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} ND Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Névirapine : les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.	La stavudine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour	Les concentrations plasmatiques de ténofovir ne sont pas modifiées lors de l'administration concomitante de névirapine. Les concentrations plasmatiques de névirapine n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de ténofovir.	Le ténofovir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Zidovudine 100-200 mg trois fois par jour	Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C _{min} ND Zidovudine C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Névirapine : sa pharmacocinétique n'a pas été modifiée par la zidovudine.	La zidovudine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique. Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant en concomitance de la névirapine et de la zidovudine, et particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine ou les patients présentant une insuffisance médullaire, surtout ceux à un stade avancé de la maladie

		liée au VIH, ont un risque accru de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.
INNTI		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Efavirenz ASC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La coadministration d'efavirenz et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) en raison d'une toxicité additive et de l'absence de bénéfice en termes d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul (pour les résultats de l'étude 2NN menée avec le médicament, voir rubrique 5.1, formulations de névirapine à libération immédiate).
Delavirdine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	L'administration concomitante de névirapine et d'INNTI n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Etravirine	L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une perte de l'efficacité thérapeutique de l'étravirine.	L'administration concomitante de névirapine et d'INNTI n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	L'administration concomitante de névirapine et d'INNTI n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
IP		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	<u>Atazanavir/r 300/100 mg :</u> Atazanavir/r ASC ↓ 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 ASC ↓ 0,81 (0,65-1,02)	L'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

	<p>Atazanavir/r C_{\min} ↓ 0,41 (0,27-0,60)</p> <p>Atazanavir/r C_{\max} ↔ 1,02 (0,85-1,24)</p> <p>(comparé à 300/100 mg sans névirapine)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34)</p> <p>Névirapine C_{\min} ↑ 1,32 (1,22-1,43)</p> <p>Névirapine C_{\max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	<p>Darunavir ASC ↑ 1,24 (0,97-1,57)</p> <p>Darunavir C_{\min} ↔ 1,02 (0,79-1,32)</p> <p>Darunavir C_{\max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44)</p> <p>Névirapine C_{\min} ↑ 1,47 (1,20-1,82)</p> <p>Névirapine C_{\max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Le darunavir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Fosamprénavir 1 400 mg deux fois par jour	<p>Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80)</p> <p>Amprénavir C_{\min} ↓ 0,65 (0,49-0,85)</p> <p>Amprénavir C_{\max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40)</p> <p>Névirapine C_{\min} ↑ 1,34 (1,21-1,49)</p> <p>Névirapine C_{\max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	L'administration concomitante de fosamprénavir et de névirapine n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir (voir rubrique 4.4).
Fosamprénavir/ritonavir	Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-	Le fosamprénavir/ritonavir et la

700/100 mg deux fois par jour	<p>1,03)</p> <p>Amprénavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96)</p> <p>Amprénavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p> <p>Névirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35)</p> <p>Névirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Lopinavir/ritonavir (gélules) 400/100 mg deux fois par jour	<p><u>Chez les patients adultes :</u></p> <p>Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98)</p> <p>Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74)</p> <p>Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg (4 gélules) ou 500/125 mg (5 comprimés à 100/25 mg chacun) deux fois par jour, au cours d'un repas, est recommandée en cas d'association à la névirapine. Aucun ajustement posologique de névirapine n'est nécessaire lors d'une co-administration avec du lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m ² deux fois par jour	<p><u>Chez l'enfant :</u></p> <p>Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09)</p> <p>Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82)</p> <p>Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m ² deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est administré en association avec la névirapine, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
Ritonavir 600 mg deux fois par jour	<p>Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07)</p> <p>Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14)</p> <p>Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Névirapine : L'administration concomitante de ritonavir ne produit pas de modification</p>	Le ritonavir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.

	cliniquement significative des concentrations plasmatiques de névirapine.	
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles avec le saquinavir capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.	Le saquinavir/ritonavir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Aucune étude spécifique d'interaction n'a été conduite. Les données limitées issues d'une étude de phase IIa menée avec le médicament chez des patients infectés par le VIH ont mis en évidence une diminution de 20 % de la C_{min} de tipranavir (diminution non cliniquement significative).	Le tipranavir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
INHIBITEURS D'ENTRÉE		
Enfuvirtide	En raison de la voie métabolique de l'enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et la névirapine.	L'enfuvirtide et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) (comparé à des valeurs historiques) Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées ; aucun effet n'est attendu.	Le maraviroc et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Elvitégravir/cobicistat	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les	L'administration concomitante de névirapine et d'elvitégravir en association avec le cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

	autres voies métaboliques. Par conséquent, l'administration concomitante induira probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de névirapine.	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. En raison de la voie métabolique du raltégravir, aucune interaction n'est attendue entre le raltégravir et la névirapine.	Le raltégravir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	<p>Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76)</p> <p>Clarithromycine C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64)</p> <p>Clarithromycine C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Métabolite, 14-OH-clarithromycine ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Métabolite, 14-OH-clarithromycine C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49)</p> <p>Métabolite, 14-OH-clarithromycine C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,26</p> <p>Névirapine C_{min} ↑ 1,28</p> <p>Névirapine C_{max} ↑ 1,24 (comparé à des valeurs historiques)</p>	L'exposition à la clarithromycine a été diminuée de façon significative, l'exposition au métabolite 14-OH a été augmentée. Le métabolite actif de la clarithromycine ayant une activité réduite contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée.
Rifabutine 150 ou 300 mg une fois par jour	<p>Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-</p>	Aucun effet significatif n'a été observé sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de la névirapine en comprimés à libération prolongée. La rifabutine et la névirapine

	<p>1,51)</p> <p>Métabolite, 25-O-désacétylrifabutine</p> <p>ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Métabolite, 25-O-désacétylrifabutine</p> <p>C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Métabolite, 25-O-désacétylrifabutine</p> <p>C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9 %, non cliniquement significative) a été rapportée par rapport à des données historiques.</p>	<p>peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité entre les patients, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine et peuvent donc avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine. Par conséquent, l'administration concomitante doit s'effectuer avec prudence.</p>
<p>Rifampicine 600 mg une fois par jour</p>	<p>Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>Rifampicine C_{min} ND</p> <p>Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Névirapine ASC ↓ 0,42</p> <p>Névirapine C_{min} ↓ 0,32</p> <p>Névirapine C_{max} ↓ 0,50</p> <p>(comparé à des valeurs historiques)</p>	<p>L'administration concomitante de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients coinfectés par la tuberculose et sous traitement par névirapine.</p>
ANTIFONGIQUES		
<p>Fluconazole 200 mg une fois par jour</p>	<p>Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>Fluconazole C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>Fluconazole C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Névirapine : ↑100 % par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.</p>	<p>En raison du risque d'exposition accrue à la névirapine, l'administration concomitante de ces deux médicaments doit s'effectuer avec prudence et les patients doivent être étroitement surveillés.</p>

Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole C _{min} ↓ 0,13 Itraconazole C _{max} ↓ 0,62 Névirapine : aucune différence significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.	Une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante.
Kétoconazole 400 mg une fois par jour	Kétoconazole ASC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Kétoconazole C _{min} ND Kétoconazole C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Névirapine : concentrations plasmatiques : ↑ 1,15-1,28 (comparé à des valeurs historiques)	La co-administration de kétoconazole et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
ANTIVIRAUX UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES HÉPATITES B ET C CHRONIQUES		
Adéfovir	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et aucune réduction de l'efficacité n'est attendue. L'adéfovir n'influence pas les isoformes communes du cytochrome P450 connues pour intervenir dans le métabolisme des médicaments chez l'homme ; il est excrété par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'adéfovir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Bocéprévir	Le bocéprévir est en partie métabolisé par les CYP3A4/5. La co-administration du bocéprévir avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des CYP3A4/5 peut en augmenter ou en diminuer l'exposition. Les concentrations plasmatiques minimales du bocéprévir ont été réduites lors de l'administration	L'administration concomitante de bocéprévir et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

	concomitante d'un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine. Les effets cliniques de cette diminution observée des concentrations minimales de bocéprévir n'ont pas été directement étudiés.	
Entécavir	L'entécavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la voie métabolique de l'entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'entécavir et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Interférons (interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n'ont pas d'effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Les interférons et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Ribavirine	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et aucune réduction de l'efficacité n'est pas attendue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La ribavirine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Télaprévir	Le télaprévir, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), est métabolisé dans le foie par le CYP3A. D'autres enzymes peuvent intervenir dans son métabolisme. L'administration concomitante du télaprévir avec des médicaments inducteurs du CYP3A et/ou de la P-gp peut réduire les concentrations plasmatiques du télaprévir. Aucune étude	La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante du télaprévir avec la névirapine. En cas d'administration concomitante avec la névirapine, une adaptation posologique du télaprévir doit être envisagée.

	d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et la névirapine n'a été réalisée ; toutefois, des études d'interactions menées sur le télaprévir en association avec un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine ont mis en évidence une réduction des taux plasmatiques de ces deux substances. Les résultats des études d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et l'éfavirenz ont montré qu'il fallait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du télaprévir avec des inducteurs du cytochrome P450.	
Telbivudine	La telbivudine n'est ni un substrat, ni un inducteur ou un inhibiteur du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la voie métabolique de la telbivudine, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La telbivudine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
ANTIACIDES		
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. Névirapine C_{\min} ↑ 1,07	La cimétidine et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
ANTITHROMBOTIQUES		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) est complexe, avec un risque aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces deux médicaments sont utilisés de façon concomitante.	Une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.
CONTRACEPTIFS		
Acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) 150 mg tous les	DMPA ASC ↔ DMPA C_{\min} ↔	L'administration concomitante de névirapine n'a pas affecté la suppression de l'ovulation

3 mois	DMPA C _{max} ↔ Névirapine ASC ↑ 1,20 Névirapine C _{max} ↑ 1,20	induite par le DMPA. Le DMPA et la névirapine peuvent s'administrer en concomitance sans ajustement posologique.
Ethinyl estradiol (EE) 0,035 mg	EE ASC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Les contraceptifs hormonaux oraux ne doivent pas être utilisés comme méthode unique de contraception chez les femmes traitées par névirapine (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que le DMPA en association avec la névirapine n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
Noréthindrone (NET) 1,0 mg une fois par jour	NET ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGÉSIFIQUES/OPIOÏDES		
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone C _{min} ND Méthadone C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Les patients sous méthadone qui commencent un traitement par névirapine doivent être surveillés afin de détecter tout syndrome de sevrage éventuel, et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Cet effet est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à la névirapine (voir rubrique 4.3). Si un patient est déjà traité par du millepertuis, il faut vérifier les concentrations sériques de névirapine et, si possible la charge virale, et arrêter la prise de millepertuis. Suite à l'arrêt du millepertuis, les concentrations de névirapine peuvent augmenter. Une adaptation posologique de la névirapine peut s'avérer nécessaire. L'effet inducteur peut se prolonger pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par millepertuis.

Autres informations :

Métabolites de la névirapine : Des études menées sur microsomes hépatiques humains indiquent que la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine n'est pas affectée par la présence des produits suivants : dapsons, rifabutine, rifampicine et triméthoprime/sulfaméthoxazole. En revanche, le kétoconazole et l'érythromycine ont significativement inhibé la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux comme unique moyen de contraception, car la névirapine risque de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Les données disponibles à ce jour chez la femme enceinte ne mettent pas en évidence de toxicité pour le fœtus/nouveau-né ni de toxicité à l'origine de malformations. Aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible à ce jour. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors des études de toxicité sur la reproduction menées chez les rates et les lapines gravides (voir rubrique 5.3). Aucune étude adéquate et correctement contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte. La névirapine sera prescrite avec prudence chez la femme enceinte (voir rubrique 4.4). L'hépatotoxicité étant plus fréquemment observée chez la femme avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable (≥ 50 copies/ml), ces éléments doivent être pris en compte lors de la décision thérapeutique (voir rubrique 4.4). Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour affirmer que l'absence de risque accru de toxicité observée chez les femmes préalablement traitées, ayant une charge virale indétectable (charge virale plasmatique de VIH-1 < 50 copies/ml) et un taux de CD4 > 250 cellules/mm³, qui débutent un traitement par la névirapine, s'applique également aux femmes enceintes. Toutes les études randomisées portant sur ce sujet ont spécifiquement exclu les femmes enceintes, lesquelles étaient par ailleurs sous-représentées dans les études de cohorte et dans les méta-analyses.

Allaitement

La névirapine traverse facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission postnatale du virus, et d'interrompre l'allaitement en cas d'instauration d'un traitement par la névirapine.

Fertilité

Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fertilité chez le rat.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une fatigue, au cours du traitement par la névirapine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Si les patients se sentent fatigués, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire une voiture ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le traitement par névirapine à libération prolongée chez les patients naïfs du traitement (incluant la phase d'initiation avec la forme à libération immédiate) dans l'étude clinique 1100.1486 (VERxVE) étaient les suivants : éruption cutanée, nausées, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, céphalées, fatigue, hépatite, douleurs abdominales, diarrhée et pyrexie. Aucun nouvel effet indésirable n'est apparu avec la névirapine en comprimés à libération prolongée, par rapport à ceux déjà identifiés avec la névirapine en comprimés à libération immédiate et en suspension buvable.

L'expérience post-commercialisation a montré que les effets indésirables les plus graves sont les syndromes de Stevens-Johnson/syndromes, de Lyell, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associée à une éosinophilie et à des symptômes systémiques (éruption cutanée s'accompagnant de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et altération de la fonction rénale). Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (voir rubrique 4.4).

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, pouvant être associés à l'administration de névirapine en comprimés à libération prolongée, ont été rapportés. Les fréquences mentionnées ci-dessous reposent sur des taux d'incidence bruts d'effets indésirables observés dans les groupes recevant la névirapine à libération immédiate (phase d'initiation, tableau 1) et la névirapine à libération prolongée (phase randomisée/phase d'entretien, tableau 2) de l'étude clinique 1100.1486 menée chez 1 068 patients exposés à la névirapine en plus d'un traitement de fond par ténofovir/emtricitabine.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$).

Tableau 1 : Phase d'initiation avec la névirapine en comprimés à libération immédiate	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent	granulocytopenie
Rare	anémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associée à une éosinophilie et à des symptômes systémiques, réaction anaphylactique
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	céphalées

<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	douleurs abdominales, nausées, diarrhée
Peu fréquent	vomissements
<i>Affections hépato-biliaires</i>	
Peu fréquent	ictère, hépatite fulminante (pouvant être fatale)
Rare	hépatite (incluant des cas d'hépatotoxicité sévères et menaçant le pronostic vital) (0,09%)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	éruption cutanée (6,7 %)
Peu fréquent	syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal) (0,2 %), angio-œdème, urticaire
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	arthralgies, myalgies
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	fatigue, pyrexie
<i>Investigations</i>	
Peu fréquent	anomalies dans les tests de la fonction hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie), diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle

Tableau 2 : Phase d'entretien avec la névirapine à libération prolongée
--

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent	anémie, granulocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associée à une éosinophilie et à des symptômes systémiques, réaction anaphylactique

<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
<i>Affections hépato-biliaires</i>	
Fréquent	hépatite (incluant des cas d'hépatotoxicité sévères et menaçant le pronostic vital) (1,6 %)
Peu fréquent	ictère, hépatite fulminante (pouvant être fatale)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	éruption cutanée (5,7 %)
Peu fréquent	syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal) (0,6 %), angio-œdème, urticaire
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	arthralgies, myalgies
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	fatigue
Peu fréquent	pyrexie
<i>Investigations</i>	
Fréquent	anomalies dans les tests de la fonction hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de

	la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie), diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle
--	---

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours d'autres études sur la névirapine ou lors de la surveillance post-commercialisation, mais n'ont pas été observés au cours de l'étude clinique contrôlée et randomisée (étude 1100.1486).

Puisque la granulocytopenie, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, la réaction anaphylactique, l'ictère, l'hépatite fulminante (pouvant être fatale), l'urticaire, la diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle survenus pendant la période d'initiation avec la névirapine à libération immédiate n'ont pas été observés dans l'étude 1100.1486, la catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine à libération immédiate au cours de la période d'initiation dans l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486 (n = 1 068).

Étant donné qu'aucun cas d'anémie, de granulocytopenie, de réaction anaphylactique; d'ictère, de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (potentiellement fatal), d'angio-œdème, de diminution de la phosphorémie et d'augmentation de la pression artérielle n'a été observé au cours de la phase d'entretien menée avec la névirapine à libération prolongée dans l'étude 1100.1486, les catégories de fréquence ont été estimées à l'aide d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine à libération prolongée durant la phase d'entretien de l'étude clinique contrôlée et randomisée 1100.1486 (n= 505).

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles qu'une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie, une résistance à l'insuline, une hyperglycémie et une hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration de névirapine en association avec d'autres agents antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique et thrombocytopenie. Ces effets indésirables sont fréquemment observés avec d'autres agents antirétroviraux et peuvent survenir lorsque la névirapine est administrée en association avec d'autres agents. Il est cependant peu probable que ces effets soient liés au traitement par la névirapine. Rarement, des syndromes d'insuffisance hépato-rénale ont été rapportés.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, des troubles allant d'une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peuvent se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Peau et tissu sous-cutané

Les manifestations les plus fréquentes de la toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Les éruptions cutanées sont habituellement d'intensité légère à modérée, de type éruptions érythémateuses maculo-papuleuses, s'accompagnant ou non de prurit et localisées au tronc, au visage et aux membres. Des cas d'hypersensibilité (incluant des cas de réaction anaphylactique, d'angio-œdème et d'urticaire) ont été rapportés. Les éruptions cutanées surviennent seules ou dans un contexte de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, caractérisés par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et altération de la fonction rénale.

Des éruptions cutanées sévères mettant en jeu le pronostic vital sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell. Des cas fatals de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ont été rapportés. Les éruptions sévères sont souvent survenues au cours des 6 premières semaines de traitement et ont parfois demandé une hospitalisation (un patient a nécessité une intervention chirurgicale) (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude 1100.1486 (VERxVE), les patients naïfs d'antirétroviraux ont reçu, durant la phase d'initiation, une dose de 200 mg de névirapine à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours (n=1068) ; ils ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit la névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. Les données de sécurité sont basées sur l'ensemble des visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé les 144 semaines de l'essai. Cela inclut également les données de sécurité correspondant aux visites des patients dans la phase d'extension en ouvert après la 144^e semaine (phase que pouvaient intégrer les patients des deux groupes de traitement qui avaient terminé la période en aveugle de 144 semaines). Une éruption cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital, considérée comme liée au traitement par névirapine, est survenue chez 1,1 % des patients au cours de la phase d'initiation menée avec la névirapine à libération immédiate. Des éruptions cutanées sévères sont survenues chez respectivement 1,4% et 0,2% des patients dans les groupes traités par névirapine à libération immédiate et névirapine à libération prolongée au cours de la phase randomisée. Aucun effet indésirable de type éruption cutanée menaçant le pronostic vital (grade 4) et considéré comme lié à la névirapine n'a été rapporté au cours de la phase randomisée de l'étude. Six cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés au cours de l'étude ; tous sauf un sont survenus au cours des 30 premiers jours de traitement par névirapine.

Dans l'étude 1100.1526 (TRANxITION), les patients traités par névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour pendant au moins 18 semaines ont été randomisés pour recevoir soit la névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour (n=295), soit pour poursuivre leur traitement par névirapine à libération immédiate (n=148). Dans cette étude, aucune éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été observée dans les différents groupes de traitement.

Foie et voies biliaires

Les anomalies biologiques observées le plus fréquemment sont des augmentations des paramètres de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, Gamma-GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines). Les élévations asymptomatiques des Gamma-GT sont les événements les plus fréquents. Des cas d'ictères ont été rapportés. Des cas d'hépatite (hépatotoxicité sévère menaçant le pronostic vital, y compris une hépatite fulminante fatale) sont survenus chez des patients traités par la névirapine. Le meilleur élément prédictif de la survenue d'un effet indésirable hépatique grave était l'élévation des paramètres de la fonction hépatique par rapport aux valeurs initiales. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude 1100.1486 (VERxVE), les patients naïfs de traitement ont reçu, durant la phase d'initiation, une dose de 200 mg de névirapine à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours, puis ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit la névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. Les patients inclus dans l'étude avaient des taux de CD4 < 250 cellules/mm³ pour les femmes et < 400 cellules/mm³ pour les hommes. Les données sur les symptômes potentiels d'événements hépatiques ont été recueillies de manière prospective au cours de cette étude. Les données de sécurité comprennent celles de toutes les visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait achevé l'étude à 144 semaines. L'incidence des événements hépatiques symptomatiques au cours de la période d'initiation du traitement par névirapine à libération immédiate a été de 0,5 %. Après la période d'initiation, l'incidence des événements hépatiques symptomatiques était de 2,8 % dans le groupe névirapine à libération immédiate et de 1,6 % dans le groupe névirapine à libération prolongée. D'une manière générale, l'incidence des événements hépatiques symptomatiques était comparable entre les hommes et les femmes participant à l'étude VERxVE.

Au cours de cette étude de 1100.1526 (TRANxITION), aucun effet indésirable hépatique clinique de grade 3 ou 4 n'a été relevé dans aucun des deux groupes de traitement.

Population pédiatrique

Sur la base de l'expérience acquise lors d'études cliniques menées auprès de 361 enfants avec la névirapine en comprimés à libération immédiate et en suspension buvable, dont la majorité avait reçu un traitement associant la ZDV et/ou la ddl, les effets indésirables liés à la névirapine et rapportés le plus fréquemment ont été similaires à ceux observés chez les adultes. Des cas de granulocytopénie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique ouverte (ACTG 180), des cas de granulocytopénie considérés comme liés au traitement ont été observés chez 5 patients sur 37 (13,5 %). Dans l'étude ACTG 245 menée en double aveugle et contrôlée par placebo, la fréquence des cas de granulocytopénie graves considérés comme liés au traitement était de 5/305 (1,6 %). Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de transition de Stevens-Johnson/Lyell ont été rapportés dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage de la névirapine. Des cas de surdosage de névirapine à libération immédiate ont été rapportés pour des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour, sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Les patients ont présenté des œdèmes, des érythèmes noueux, de la fatigue, de la fièvre, des céphalées, des insomnies, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, une élévation des transaminases et une perte de poids. Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement par névirapine.

Population pédiatrique

Un cas de surdosage accidentel massif a été rapporté chez un nouveau-né. La dose ingérée correspondait à 40 fois la dose recommandée de 2 mg/kg/jour. Une légère neutropénie isolée et une hyperlactatémie ont été observées qui ont disparu spontanément en l'espace d'une semaine sans complication clinique. Un an plus tard, le développement de l'enfant restait normal.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, code ATC J05AG01.

Mécanisme d'action

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. La névirapine est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1, mais n'a aucun effet inhibiteur biologiquement significatif sur la transcriptase inverse du VIH-2 ou sur les ADN-polymérase α , β , γ ou δ des eucaryotes.

Activité antivirale *in vitro*

La valeur médiane de la concentration inhibitrice à 50 % (CE_{50}) de la névirapine était de 63 nM contre un ensemble d'isolats du VIH-1 du groupe M, de sous-types A, B, C, D, F, G et H, et de formes recombinantes circulantes (*circulating recombinant forms*, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG et CRF12_BF se répliquant dans des cellules humaines embryonnaires de rein 293. Dans un ensemble de 2923 isolats cliniques du VIH-1 principalement de sous-type B, la valeur moyenne de la CE_{50} était de 90 nM. Des valeurs similaires de la CE_{50} sont obtenues

lorsque l'activité antivirale de la névirapine est mesurée dans des cellules mononuclées du sang périphérique, des macrophages dérivés de monocytes ou une lignée cellulaire lymphoblastoïde. La névirapine n'avait aucune activité antivirale en culture cellulaire contre des isolats de VIH-1 de groupe O ou des isolats du VIH-2.

En association avec l'éfavirenz, la névirapine a montré une forte activité antagoniste contre le VIH-1 *in vitro* (voir rubrique 4.5) et a montré des effets additifs à antagonistes avec le ritonavir (inhibiteur de la protéase) ou avec l'enfuvirtide (inhibiteur de fusion). En association avec les inhibiteurs de la protéase amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir et tipranavir, et avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine, la névirapine a montré une activité contre le VIH-1 additive à synergique. L'activité *in vitro* anti-VIH-1 de la névirapine a été antagonisée par l'adéfovir (un médicament contre le virus de l'hépatite B), et par la ribavirine (un médicament contre le virus de l'hépatite C).

Résistances

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite (de 100 à 250 fois) à la névirapine émergent dans des cultures cellulaires. L'analyse géotypique a montré l'existence des mutations Y181C et/ou V106A sur le gène de la transcriptase inverse du VIH-1 en fonction de la souche virale et de la lignée cellulaire utilisées. Le délai d'apparition d'une résistance à la névirapine dans les cultures cellulaires n'a pas été modifié lorsque la névirapine a été utilisée en association avec plusieurs autres INNTI.

L'analyse géotypique des isolats provenant de patients naïfs de traitement antirétroviral présentant un échec virologique (n = 71) recevant la névirapine une fois par jour (n = 25) ou deux fois par jour (n = 46) en association avec la lamivudine et la stavudine pendant 48 semaines a montré que les isolats provenant respectivement de 8 patients sur 25 et de 23 patients sur 46 contenaient au moins l'une des substitutions associées à une résistance aux INNTI suivantes : Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

L'analyse géotypique a été réalisée sur des isolats provenant de 86 patients naïfs de traitement antirétroviral qui avaient arrêté l'étude VERxVE (1100.1486) après un échec virologique (rebond, réponse partielle) ou en raison d'un effet indésirable, ou qui avaient présenté une augmentation transitoire de la charge virale au cours de l'étude. L'analyse de ces échantillons de patients traités par névirapine à libération immédiate deux fois par jour ou névirapine à libération prolongée une fois par jour, en association avec le ténofovir et l'emtricitabine, a montré que les isolats provenant de 50 patients contenaient des mutations de résistance attendues avec un schéma thérapeutique à base de névirapine. Parmi ces 50 patients, 28 ont développé une résistance à l'éfavirenz et 39 ont développé une résistance à l'étravirine (la mutation de résistance apparaissant le plus fréquemment étant Y181C). Aucune différence n'a été observée sur la base de la formulation administrée (libération immédiate deux fois par jour ou libération prolongée une fois par jour).

Les mutations observées lors de l'échec ont été celles attendues avec un schéma posologique à base de névirapine. Deux nouvelles substitutions sur des codons précédemment associés à une résistance à la névirapine ont été observées : un patient avec la mutation Y181I dans le groupe névirapine à libération prolongée et un patient avec la mutation Y188N dans le groupe névirapine à libération immédiate ; la résistance à la névirapine a été confirmée par le phénotype.

Résistance croisée

L'émergence rapide de souches du VIH présentant une résistance croisée aux INNTI a été

observée *in vitro*.

Une résistance croisée à la délavirdine et à l'éfavirenz est attendue en cas d'échec virologique avec la névirapine. En fonction des résultats des tests de résistance, un traitement contenant l'étravirine peut être utilisé par la suite.

Une résistance croisée entre la névirapine et les inhibiteurs de la protéase du VIH, les inhibiteurs de l'intégrase du VIH ou les inhibiteurs d'entrée du VIH est improbable parce que les cibles enzymatiques impliquées sont différentes. De même, le risque d'une résistance croisée entre la névirapine et les INTI est faible parce que les molécules ont des sites de liaison différents sur la transcriptase inverse.

Efficacité et sécurité clinique

La névirapine a été évaluée chez des patients naïfs de traitement et des patients préalablement traités.

Études cliniques sur les comprimés à libération prolongée

L'efficacité clinique de la névirapine à libération prolongée se base sur les données recueillies durant 48 semaines au cours d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle et avec double placebo (VERxVE – étude 1100.1486), menée auprès de patients naïfs de traitement, ainsi que sur les données recueillies durant 24 semaines au cours d'une étude randomisée, en ouvert, menée auprès de patients passés de la névirapine en comprimés à libération immédiate (deux prises par jour) à la névirapine en comprimés à libération prolongée (une prise par jour) (TRANxITION – étude 1100.1526).

Patients naïfs de traitement

L'étude VERxVE (étude 1100.1486) est une étude de phase III dans laquelle les patients naïfs de traitement ont reçu une dose de 200 mg de névirapine à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours; puis ont été randomisés pour recevoir soit la névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit la névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. La randomisation a été stratifiée selon le taux d'ARN du VIH-1 à la sélection (< 100000 copies/ml et > 100000 copies/ml). Un certain nombre de caractéristiques démographiques et de caractéristiques pathologiques initiales sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques pathologiques initiales dans l'étude 1100.1486

	Névirapine à libération immédiate	Névirapine à libération prolongée
	n = 508*	n = 505
Sexe		
- Homme	85 %	85 %
- Femme	15 %	15 %
Race		
- Blanche	74 %	77 %
- Noire	22 %	19 %

- Asiatique	3 %	3 %
- Autre **	1 %	2 %
Région		
- Amérique du Nord	30 %	28 %
- Europe	50 %	51 %
- Amérique latine	10 %	12 %
- Afrique	11 %	10 %
Concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH-1 (log₁₀ copies/ml)		
- Moyenne (ET)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100000	66 %	67 %
- > 100000	34 %	33 %
Taux initial des CD4 (cellules/mm³)		
- Moyenne (ET)	228 (86)	230 (81)
Sous-type de VIH-1		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

* Dont 2 patients randomisés, mais n'ayant jamais reçu les médicaments en aveugle.

** Dont Indiens d'Amérique/natifs d'Alaska et Hawaïens/autochtones des îles pacifiques.

Le Tableau 2 décrit les résultats obtenus à la semaine 48 dans l'étude VERxVE (1100.1486). Ces résultats comprennent ceux de l'ensemble des patients randomisés après la période d'initiation du traitement de 14 jours avec la névirapine à libération immédiate et ayant reçu au moins une dose du médicament en aveugle.

Tableau 2 : Résultats obtenus à la semaine 48 dans l'étude 1100.1486*.

	Névirapine à libération immédiate n = 506	Névirapine à libération prolongée n = 505
Répondeur virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)	75,9 %	81,0 %
Échec virologique	5,9 %	3,2 %
- Absence de suppression jusqu'à la semaine 48	2,6 %	1,0 %
- Rebond	3,4 %	2,2 %
Arrêt du traitement avant la semaine 48	18,2 %	15,8 %
- Décès	0,6 %	0,2 %
- Événements indésirables	8,3 %	6,3 %
- Autre**	9,3 %	9,4 %

* Inclut les patients ayant reçu au moins une dose du médicament en aveugle après la randomisation. Les patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation ont

été exclus.

** Inclut les patients perdus de vue, les patients ayant retiré leur consentement, les patients non compliants, les cas de manque d'efficacité, de grossesse, et autres.

À la semaine 48, le changement moyen par rapport aux valeurs initiales du taux des lymphocytes CD4 était respectivement de 184 cellules/mm³ et de 197 cellules/mm³ pour les groupes traités par névirapine à libération immédiate et névirapine à libération prolongée.

Le Tableau 3 décrit les résultats obtenus à la semaine 48 (après la randomisation) dans l'étude 1100.1486 par charge virale initiale.

Tableau 3 : Résultats obtenus à la semaine 48 dans l'étude 1100.1486 par charge virale initiale*.

	Nombre de répondeurs/nombre total (%)		Différence en % (IC à 95 %)
	Névirapine à libération immédiate	Névirapine à libération prolongée	
Strate de la charge virale initiale du VIH-1 (copies/ml)			
- ≤ 100000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7 ; 12,6)
- > 100000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (-6,6 ; 11,1)
Total	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1 ; 10,0)**

* Inclut les patients ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle après la randomisation. Les patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation ont été exclus.

** Sur la base de tests statistiques de Cochran avec une correction de continuité pour le calcul de la variance.

Le pourcentage global de répondeurs au traitement observés au cours de l'étude 1100.1486 (y compris la période d'initiation), quelle que soit la formulation, était de 793/1 068 = 74,3 %. Le dénominateur 1068 comprend 55 patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation et deux patients randomisés, mais n'ayant jamais été traités avec la dose randomisée. Le numérateur 793 est le nombre de patients ayant répondu au traitement à 48 semaines (384 avec la formulation à libération immédiate et 409 avec la formulation à libération prolongée).

Lipides, changement par rapport aux valeurs initiales

Les changements par rapport aux valeurs initiales des concentrations de lipides à jeun sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des valeurs biologiques des concentrations de lipides à l'état initial (sélection) et à la semaine 48, étude 1100.1486.

	Névirapine à libération immédiate			Névirapine à libération prolongée		
	Niveau initial (moyenne)	Semaine 48 (moyenne)	Pourcentage de changement	Niveau initial (moyenne)	Semaine 48 (moyenne)	Pourcentage de changement

	n = 503	n = 407	n = 406	n = 505	n = 419	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
Cholestérol total. (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Cholestérol total /HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglycérides (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Le pourcentage de changement est la médiane des changements intra-patients par rapport aux valeurs initiales pour les patients disposant de valeurs initiales et de valeur à 48 semaines, mais il ne constitue pas une simple différence entre les valeurs initiales et les valeurs moyennes à la semaine 48.

Patients passant de la névirapine à libération immédiate à la névirapine à libération prolongée

L'étude TRANxITION (étude 1100.1526), est une étude de Phase III évaluant la sécurité et l'activité antivirale chez des patients passant de la névirapine à libération immédiate à la névirapine à libération prolongée. Dans cette étude en ouvert, 443 patients déjà traités par une thérapie antivirale contenant de la névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour et dont la concentration d'ARN du VIH-1 était < 50 copies/ml, ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit de la névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour, soit de la névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour. Environ la moitié des patients recevaient en traitement de fond ténofovir + emtricitabine, les autres recevaient le sulfate d'abacavir + la lamivudine ou la zidovudine + la lamivudine. Environ la moitié des patients avaient été exposés pendant au moins 3 ans à la névirapine à libération immédiate avant de commencer l'étude 1100.1526.

Vingt-quatre (24) semaines après la randomisation dans l'étude TRANxITION, respectivement 92,6 % et 93,6 % des patients traités par névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour ou par névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour ont continué à présenter une concentration d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml.

Population pédiatrique

Les résultats d'une analyse à 48 semaines de l'étude BI 1100.1368 en Afrique du Sud ont confirmé que les doses de névirapine de 4/7 mg/kg et de 150 mg/m² étaient bien tolérées et efficaces pour le traitement de la population pédiatrique naïve de traitement antirétroviral. Une amélioration sensible du taux de CD4 a été observée au bout de 48 semaines dans les deux groupes de dose. De plus, les deux doses de traitement ont été efficaces sur la réduction de la charge virale. Au cours de cette étude de 48 semaines, aucun événement de sécurité inattendu n'a été observé dans les deux groupes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité des comprimés de 400 mg à libération prolongée et des comprimés de 100 mg à libération prolongée.

Absorption

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la névirapine ont été étudiées dans une étude à

dose unique (étude 1100.1485) évaluant la névirapine à libération prolongée chez 17 volontaires en bonne santé. La biodisponibilité relative de la névirapine administrée sous la forme d'un comprimé de névirapine 400 mg à libération prolongée, par rapport à deux comprimés de névirapine 200 mg à libération immédiate, était d'environ 75 %. La concentration plasmatique maximale moyenne de la névirapine était de 2060 ng/ml, mesurée en moyenne 24,5 heures après l'administration des comprimés de névirapine 400 mg à libération prolongée.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la névirapine à libération prolongée ont été étudiées dans une étude de pharmacocinétique à doses multiples (étude 1100.1489) menée auprès de 24 patients infectés par le VIH-1, passés d'un traitement chronique par la névirapine à libération immédiate à un traitement par névirapine à libération prolongée. L' $ASC_{0-24,ss}$ et la $C_{min,ss}$ de la névirapine mesurées après 19 jours d'administration à jeun de comprimés de névirapine 400 mg à libération prolongée une fois par jour ont atteint respectivement environ 80 % et 90 % de l' $ASC_{0-24,ss}$ et de la $C_{min,ss}$ mesurées lorsque les patients étaient traités par les comprimés de névirapine 200 mg à libération immédiate deux fois par jour. La moyenne géométrique de la $C_{min,ss}$ de la névirapine était de 2770 ng/ml.

Lorsque la névirapine à libération prolongée était administrée simultanément à un repas riche en graisses, l' $ASC_{0-24,ss}$ et la $C_{min,ss}$ de la névirapine atteignaient respectivement environ 94 % et 98 % de l' $ASC_{0-24,ss}$ et de la $C_{min,ss}$ mesurées lorsque les patients étaient traités par les comprimés de névirapine à libération immédiate. La différence observée au niveau de la pharmacocinétique de la névirapine entre l'administration des comprimés de névirapine à libération prolongée à jeun ou pendant un repas n'a pas été considérée comme cliniquement significative. Nevirapine Viartis comprimés à libération prolongée peut être pris pendant le repas ou en dehors du repas.

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans leurs selles pouvant ressembler à des comprimés intacts. D'après les données disponibles à ce jour, il n'a pas été démontré que cela ait une incidence sur la réponse thérapeutique. Si les patients rapportent un tel événement, ils doivent être rassurés quant à l'absence d'impact sur la réponse thérapeutique.

Distribution

La névirapine est lipophile et est essentiellement présente sous forme non ionisée au pH physiologique. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution ($V_{d,ss}$) de la névirapine était de $1,21 \pm 0,09$ l/kg, ce qui suggère que la névirapine est largement distribuée chez l'homme. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Le taux de liaison de la névirapine aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % lorsque sa concentration plasmatique est comprise entre 1 et 10 µg/ml. La concentration de la névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain (n = 6) correspondait à 45 % (± 5 %) de la concentration plasmatique, soit un rapport voisin de la fraction non liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

Des études *in vivo* chez l'homme et *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que la névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome P450, donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les isoenzymes CYP3A du cytochrome P450, mais que d'autres isoenzymes peuvent jouer un rôle accessoire. Une étude du métabolisme et de l'excrétion a été menée chez huit volontaires sains de sexe masculin après un traitement par la névirapine à raison de 200 mg deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre suivis d'une dose

unique de 50 mg de ¹⁴C-névirapine. Environ 91,4 ± 10,5 % de la dose radioactive ont été récupérés, l'excrétion étant principalement urinaire (81,3 ± 11,1 % contre 10,1 ± 1,5 % pour la voie fécale). Plus de 80 % de la radioactivité urinaire correspondent à des glycoconjugués des métabolites hydroxylés. On peut en conclure que le métabolisme par le cytochrome P450, la glycoconjugaison et l'excrétion urinaire de métabolites glycoconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez l'homme. Seule une faible fraction (< 5 %) de la radioactivité urinaire (représentant moins de 3 % de la dose totale) correspond à la substance mère, ce qui prouve que l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'excrétion de la substance mère.

Des données montrent que la névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450. La pharmacocinétique de l'auto-induction se caractérise par une augmentation d'un facteur 1,5 à 2 environ de la clairance orale apparente de la névirapine entre une prise orale unique et un traitement de deux à quatre semaines par 200 à 400 mg/jour. Cette auto-induction entraîne également une diminution correspondante de la demi-vie plasmatique terminale de la névirapine, qui passe d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après une administration répétée de 200 à 400 mg/jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine à libération immédiate ont été comparées chez 23 patients présentant soit une altération légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) ou sévère ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) de la fonction rénale, soit une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, ainsi que chez 8 patients ayant une fonction rénale normale ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la névirapine. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite de 43,5 % après une période d'exposition d'une semaine. Une accumulation des métabolites hydroxylés de la névirapine dans le plasma a également été observée. Ces résultats suggèrent que l'administration, après chaque dialyse, d'une dose additionnelle de 200 mg de névirapine à libération immédiate chez l'adulte permettrait de compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Par ailleurs, chez les patients ayant une clairance à la créatinine $\geq 20 \text{ ml/min}$, aucune adaptation posologique de la névirapine ne s'impose. Chez les patients pédiatriques présentant une altération de la fonction rénale et sous dialyse, il est recommandé d'administrer après chaque dialyse une dose supplémentaire de névirapine en suspension buvable ou en comprimés à libération immédiate correspondant à 50 % de la dose quotidienne recommandée de névirapine en suspension buvable ou en comprimés à libération immédiate, ce qui permettra de compenser les effets de la dialyse sur la clairance de la névirapine. La névirapine n'a pas été étudiée sous la forme de comprimés à libération prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ; chez ces patients, la formulation à libération immédiate de névirapine doit être utilisée.

Insuffisance hépatique

Une étude à l'état d'équilibre a été conduite chez 46 patients ayant une fibrose hépatique, reflet de l'insuffisance hépatique, à un stade :

- léger (n=17 : score Ishak 1-2),
- modéré (n = 20 ; score Ishak 3-4),
- ou sévère (n=9 ; score Ishak 5-6, classe A de Child-Pugh chez 8 patients ; le score Child-Pugh n'a pas été évalué chez un patient).

Les patients de l'étude ont reçu un traitement antirétroviral comprenant de la névirapine 200 mg en comprimés à libération immédiate deux fois par jour pendant au moins 6 semaines avant les prélèvements pharmacocinétiques ; la durée médiane du traitement était de 3,4 ans. Dans cette étude, le profil pharmacocinétique de la névirapine (administrée en doses multiples) et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifié.

Cependant, environ 15 % de ces patients ayant une fibrose hépatique ont présenté des concentrations minimales de névirapine supérieures à 9000 ng/ml (soit 2 fois la concentration minimale moyenne habituelle). Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

Au cours d'une étude pharmacocinétique avec une dose unique de 200 mg de névirapine en comprimés à libération immédiate, chez des patients VIH-négatifs présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A de Child-Pugh, n = 6 ; classe B de Child-Pugh, n = 4), une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient en classe B de Child-Pugh présentant une ascite ; cette observation suggère que les patients ayant une aggravation de la fonction hépatique et une ascite peuvent présenter un risque d'accumulation de la névirapine dans la circulation systémique. Étant donné qu'en administration répétée, la névirapine induit son propre métabolisme, cette étude en dose unique peut ne pas refléter l'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique après administration répétée (voir rubrique 4.4). La névirapine n'a pas été étudiée sous la forme de comprimés à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; chez ces patients, la formulation à libération immédiate de névirapine doit être utilisée.

Sexe

Dans l'étude multinationale 2NN conduite avec la névirapine à libération immédiate, une sous-étude de pharmacocinétique de population a été réalisée sur 1077 patients, incluant 391 femmes. Chez les femmes, la clairance de la névirapine était inférieure de 13,8 % à celle observée chez les hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative. Dans la mesure où ni le poids corporel ni l'indice de masse corporelle (IMC) n'ont d'influence sur la clairance de la névirapine, l'influence du sexe ne peut s'expliquer par le volume corporel.

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de la névirapine à libération prolongée a été examinée dans l'étude 1100.1486. Les patientes ont tendance à présenter des concentrations minimales plus élevées (d'environ 20-30 %) dans les deux groupes de traitement par névirapine (à libération prolongée et à libération immédiate).

Population âgée

La pharmacocinétique de la névirapine chez les adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas varier avec l'âge (patients âgés de 18 à 68 ans). La névirapine n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients de plus de 65 ans. Dans l'étude 1100.1486, les patients noirs (n=80/groupe) ont présenté des concentrations minimales environ 30 % plus élevées que les patients de race blanche (250-325 patients/groupe) dans les deux groupes de traitement de névirapine (à libération prolongée et à libération immédiate) au cours des 48 semaines de traitement à 400 mg/jour.

Population pédiatrique

Les données concernant la pharmacocinétique de la névirapine ont été extraites de deux sources principales : une étude de 48 semaines chez l'enfant, conduite en Afrique du Sud

(BI 1100.1368), incluant 123 patients naïfs d'antirétroviraux et HIV-1 positifs, âgés de 3 mois à 16 ans ; et une analyse consolidée de 5 protocoles du Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), comprenant 495 patients âgés de 14 jours à 19 ans.

Des données pharmacocinétiques provenant de 33 patients (âgés de 0,77 à 13,7 ans) du groupe d'échantillonnage intensif ont démontré que la clairance de la névirapine augmentait avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Des doses de névirapine de 150 mg/m² deux fois par jour (après une période d'initiation de deux semaines à 150 mg/m² une fois par jour) ont conduit à une moyenne géométrique ou une concentration plasmatique minimale moyenne comprise entre 4 et 6 µg/ml (comme attendu d'après les données chez l'adulte). De plus, les concentrations plasmatiques minimales de névirapine observées étaient comparables entre les deux méthodes.

L'analyse consolidée des protocoles 245, 356, 366, 377 et 403 du Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a permis l'évaluation des patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois (n = 17) inclus dans ces études PACTG. Les concentrations plasmatiques de névirapine observées étaient dans l'intervalle de celles observées chez l'adulte et chez le reste de la population pédiatrique, mais comportaient plus de variabilité entre les patients, en particulier au cours du deuxième mois de la vie.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la névirapine à libération prolongée ont été étudiées dans l'étude 1100.1518. Quatre-vingt-cinq patients (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ont reçu une posologie de névirapine à libération immédiate ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle pendant un minimum de 18 semaines, puis leur traitement a été remplacé par de la névirapine en comprimés à libération prolongée (2 × 100 mg, 3 × 100 mg ou 1 × 400 mg une fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux pendant 10 jours. Les rapports des moyennes géométriques observés entre la névirapine à libération prolongée et la névirapine à libération immédiate étaient d'environ 90 % pour la C_{min,ss} et l'ASC_{ss}, avec des intervalles de confiance à 90 % compris entre 80 % et 125 % ; le rapport pour la C_{max,ss} était inférieur et cohérent avec une forme pharmaceutique à libération prolongée administrée une fois par jour. Les moyennes géométriques des concentrations plasmatiques minimales avant traitement à l'état d'équilibre de la névirapine à libération prolongée étaient respectivement de 3880 ng/ml, 3310 ng/ml et 5350 ng/ml dans les tranches d'âge de 3 ans à < 6 ans, 6 ans à < 12 ans et 12 ans à < 18 ans. D'une manière générale, l'exposition chez les enfants était similaire à celle observée chez les adultes traités par névirapine à libération prolongée dans l'étude 1100.1486.

Dans les études de biodisponibilité avec une dose unique et en groupes parallèles (études 1100.1517 et 1100.1531), les comprimés à libération prolongée de névirapine 50 et 100 mg ont montré des caractéristiques de libération prolongée, à savoir une absorption prolongée et de faibles concentrations maximales, compatibles avec les résultats obtenus lors de la comparaison entre le comprimé de névirapine à libération prolongée de 400 mg et le comprimé de névirapine à libération immédiate de 200 mg. La division de la dose totale de 200 mg en quatre doses de 50 mg plutôt qu'en deux doses de 100 mg a induit une augmentation de 7 à 11 % de l'absorption globale, mais les taux de libération du médicament étaient comparables. La différence observée au niveau de la pharmacocinétique entre les comprimés de névirapine à libération prolongée dosés à 50 mg et ceux dosés à 100 mg n'est pas cliniquement significative ; le comprimé à libération prolongée dosé à 50 mg peut être utilisé comme alternative à un comprimé de 100 mg de taille légèrement supérieure.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autre que ceux observés dans les essais cliniques. Les études de

carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Hypromellose
Stéarylfumarate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans
Durée de conservation du flacon en PEHD après ouverture : 100 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/feuille d'aluminium contenant 14, 30, 30 x 1 (plaquette unidose), 60, 90, 100 et 120 comprimés à libération prolongée.

Flacon blanc en PEHD doté d'un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène (PP) avec opercule de scellage par induction en aluminium et avec coton absorbant, contenant 30, 90, 250 et 500 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:
BE500551 (plaquette)
BE500560 (flacon)

LU:

2017040113

- 0835545: 1*14 cpr.ss blist.
- 0825559: 1*30 cpr.ss blist.
- 0835562: 30*1 cpr.ss blist.
- 0835576: 1*60 cpr.ss blist.
- 0835593: 1*90 cpr.ss blist.
- 0835609: 1*100 cpr.ss blist.
- 0835612: 1*120 cpr.ss blist.
- 0825626: 1*30 cpr.(flacon)
- 0835643: 1*90 cpr.(flacon)
- 0835657: 1*250 cpr.(flacon)
- 0835661: 1*500 cpr.(flacon)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 août 2016

Date de dernier renouvellement : 01 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2023

Date d'approbation : 07/2023