

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Viatris 400 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke 400 mg tablet met verlengde afgifte bevat 398 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Een witte tot gebroken witte, ovaalvormige tablet met verlengde afgifte, ongeveer 19 mm lang en 9 mm breed, bedrukt met M aan één kant van de tablet en met N403 aan de andere kant. De tablet met verlengde afgifte mag niet worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

van 400 mg, in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale middelen.

Patiënten die op dit moment tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte innemen: Patiënten die reeds tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte in combinatie met andere antiretrovirale middelen innemen, kunnen worden overgeschakeld op eenmaal per dag Nevirapine Viatris 400 mg tabletten met verlengde afgifte in combinatie met andere antiretrovirale middelen zonder een gewenningsperiode van nevirapine met directe afgifte.

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

Indien binnen 12 uur na het geplande tijdstip van inname wordt opgemerkt dat een dosis niet is ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis zo spoedig mogelijk in te nemen. Indien een dosis is gemist en er meer dan 12 uur verstreken zijn, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten

Op grond van de pediatrische doseringsaanbevelingen kan Nevirapine Viatris 400 mg tabletten met verlengde afgifte ook worden ingenomen door kinderen volgens het doseringsschema van volwassenen indien zij

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

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

Kinderen jonger dan 3 jaar

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

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

Overwegingen bij het doseren

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

Patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode met 200 mg/dag huiduitslag ontwikkelen, mogen de behandeling met Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte pas starten wanneer de uitslag verdwenen is. De geïsoleerde uitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De gewenningsdosering van eenmaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte mag niet langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de behandeling met nevirapine vereist is (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

Nevirapine mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie en de formulering van nevirapine met directe afgifte moet worden gebruikt.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

Herbehandeling van patiënten bij wie de waarden van ASAT of ALAT hoger waren dan 5-maal de bovengrens van de normaalwaarde tijdens voorgaande behandeling met nevirapine,

en waarbij opnieuw leverfunctieafwijkingen optraden kort na herhaalde toediening van nevirapine (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, vanwege de kans op verlaagde plasmaconcentraties en afname van het klinische effect van nevirapine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nevirapine mag alleen worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1).

Nevirapine dient niet gebruikt te worden als enig actief antiretroviraal middel omdat is aangetoond dat monotherapie met ieder antiretroviraal middel resulteert in virale resistentie.

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

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

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

Huidreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende waaronder fatale huidreacties opgetreden bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, hoofdzakelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Hieronder waren gevallen van het stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele verschijnselen en viscerale betrokkenheid. Patiënten dienen gedurende de eerste 18 weken van de behandeling intensief te worden gecontroleerd. Dit geldt ook als zich een geïsoleerde rash voordoet. Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige rash of een rash gepaard gaande met constitutionele symptomen (zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of

gewrichtspijn, of algehele malaise) inclusief stevens-johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse. Nevirapine dient ook definitief te worden gestaakt bij patiënten die last hebben van overgevoeligheidsreacties (gekenmerkt door rash met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie), zie rubriek 4.4.

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

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

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

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

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat het belangrijkste toxische effect van nevirapine rash is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van rash en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meerderheid van de met nevirapine geassocieerde rashes treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van rash.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld dat zij de behandeling met Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte niet mogen beginnen tot een rash, die gedurende de 14-daagse gewenningsperiode van nevirapine met directe afgifte is opgetreden, is verdwenen. De startdosering met eenmaal daags 200 mg nevirapine met directe afgifte mag nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

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

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

(zie rubriek 4.3).

Hepatische reacties

Bij patiënten die worden behandeld met nevirapine is ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale fulminante hepatitis voorgekomen. De eerste 18 weken van de behandeling is een cruciale periode die nauwkeurige controle vereist. Het risico op hepatische reacties is het grootst gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks houdt het risico ook na die periode aan en moet de patiënt gedurende de hele handeling frequent gecontroleerd worden.

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

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

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4-waarden bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. In een retrospectieve analyse van samengevoegde klinische studies met nevirapine tabletten met directe afgifte hadden vrouwen een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak rash-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en hogere CD4-waarden bij aanvang van de nevirapinetherapie hadden een hoger risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. Voornamelijk bij de patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4-waarden >250 cellen/mm³ een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4-waarden <250 cellen/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en CD4-waarden >400 cellen/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4-waarden <400 cellen/mm³). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare viral load in het plasma (< 50 kopieën/ml).

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

Controle van de leverfunctie

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

Tijdens gebruik van nevirapine is melding gemaakt van afwijkingen in de leverfunctietests, soms in de eerste weken van de behandeling.

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

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

Bij patiënten die overgeschakeld worden van een regime van tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte op eenmaal per dag Nevirapine Viatris met verlengde afgifte hoeft het controleschema niet te worden aangepast.

Indien ASAT of ALAT \geq 2,5-maal de bovengrens van de normaalwaarde voor of tijdens de behandeling, dient de leverfunctie frequenter gecontroleerd te worden tijdens regelmatige bezoeken aan het ziekenhuis. Nevirapine mag niet toegediend worden aan patiënten met een ASAT of ALAT die voor aanvang van de behandeling hoger is dan 5-maal de bovengrens; de normaalwaarden van ASAT/ALAT dienen eerst te stabiliseren tot onder 5-maal de bovengrens (zie rubriek 4.3).

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

Indien ASAT of ALAT stijgt tot > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde tijdens de behandeling dient nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen heeft vertoond van hepatitis, rash, constitutionele symptomen of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval beoordeeld, met een startdosering van eenmaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen, gevolgd door eenmaal per dag Nevirapine Viatris 400 mg met verlengde afgifte. In deze gevallen moeten de leverwaarden vaker gecontroleerd worden. Als de afwijkingen van de leverfunctie terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt.

Wanneer klinische hepatitis optreedt, gekenmerkt door anorexie, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige afwijkingen van de leverfunctietests (uitgezonderd GGT)), moet de behandeling met nevirapine definitief worden gestaakt. Nevirapine Viatris mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten bij wie definitief staken van de behandeling noodzakelijk was vanwege klinische hepatitis door nevirapine.

Leveraandoeningen

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

Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische actieve hepatitis hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale

combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Overige waarschuwingen

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

Combinatietherapie met nevirapine geneest een hiv-1-infectie niet; patiënten kunnen ziektesymptomen blijven vertonen die in verband staan met een gevorderde hiv-1-infectie, waaronder opportunistische infecties.

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

Hormonale behandelingen voor geboortebeperking, uitgezonderd depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA), mogen niet als enig anticonceptiemiddel gebruikt worden door vrouwen die nevirapine gebruiken, aangezien nevirapine de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kan verlagen. Daarom, en om het risico van hiv-transmissie te beperken, worden barrière-voorbehoedsmiddelen (b.v. condooms) aangeraden. Wanneer postmenopauzale hormoonbehandeling plaatsvindt tijdens het gebruik van nevirapine, dient het therapeutische effect hiervan gecontroleerd te worden.

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

In klinische onderzoeken is het gebruik van nevirapine in verband gebracht met een verhoging van de HDL-cholesterol en een algehele verbetering van de ratio tussen totale en HDL-cholesterol. Bij gebrek aan specifieke onderzoeken is de klinische relevantie van deze bevindingen echter niet bekend. Bovendien is niet aangetoond dat nevirapine glucosestoornissen veroorzaakt.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge body mass index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met een gevorderde hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moeten de raad krijgen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Immuunreactiveringssyndroom: Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige

opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, veralgemeende en/of focale mycobacteriële infecties en Pneumocystis-jirovecii-pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

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

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

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

Nevirapine Viatris bevat lactose en natrium

Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte bevat per maximale aanbevolen dagelijkse dosis 398 mg lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

De plasmaspiegels van middelen die die metabole route gebruiken, kunnen verlaagd zijn als ze samen met nevirapine worden gebruikt. De therapeutische werkzaamheid van door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen dient dan ook nauwkeurig in de gaten te worden gehouden wanneer deze samen met nevirapine worden gegeven.

De absorptie van nevirapine wordt niet beïnvloed door voedsel, antacida of geneesmiddelen

die een alkalische buffer bevatten.

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

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTI-INFECTIEMIDDELEN		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
NRTI's		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP450-enzymen	Nevirapine en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450-isovormen in humane levermicrosomen niet.	Nevirapine en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, wat erop wijst dat nevirapine geen inducerend effect heeft op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	De plasmaspiegels van tenofovir veranderen niet als het samen wordt toegediend met nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie

	De plasmaspiegels van nevirapine veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	met tenofovir.
Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C _{min} NV Zidovudine C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met zidovudine. Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Het wordt niet aangeraden efavirenz samen toe te dienen met nevirapine (zie rubriek 4.4) omdat dat tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (zie rubriek 5.1 van nevirapine formuleringen met directe afgifte voor de resultaten van de 2NN-studie).
Delavirdine	Interactie is niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van nevirapine en NNRTI's wordt niet

		aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van nevirapine en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van nevirapine en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
PI's		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u></p> <p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71)</p> <p>Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40)</p> <p>Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u></p> <p>Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02)</p> <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>(vergeleken met 300/100 mg zonder nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)</p> <p>Nevirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43)</p> <p>Nevirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en nevirapine samen toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)</p> <p>Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie

	<p>1,32)</p> <p>Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)</p> <p>Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82)</p> <p>Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	<p>met darunavir.</p>
<p>Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags,</p>	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)</p> <p>Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85)</p> <p>Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)</p> <p>Nevirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49)</p> <p>Nevirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	<p>Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met nevirapine te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags</p>	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)</p> <p>Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96)</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p> <p>Nevirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10 - 1,35)</p> <p>Nevirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03 - 1,24)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags</p>	<p><u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)</p> <p>Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74)</p>	<p>Bij combinatie met nevirapine wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) of</p>

	Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van nevirapine aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (orale oplossing) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<p><u>Pediatrische patiënten:</u></p> <p>Lopinavir AUC ↓ 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>	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer het in combinatie met nevirapine wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	<p>Ritonavir AUC ↔ 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>Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte beschikbare gegevens over saquinavir zachte gelcapsules geboost met ritonavir wijzen niet op klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gecombineerd met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	<p>Er is geen specifieke geneesmiddeleninteractiestudie uitgevoerd.</p> <p>De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa-onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten laten</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.

	een klinisch niet-significante afname van 20% van de C_{min} van tipranavir zien.	
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien de metabole route worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met enfuvirtide.
Maraviroc 300 mg eenmaal daags	Maraviroc AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 - 1,55) Maraviroc C_{min} NV Maraviroc C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met maraviroc.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/ cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A-remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels van cobicistat en nevirapine veranderen.	Gelijktijdige toediening van nevirapine met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met raltegravir.
ANTIBIOTICA		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	Claritromycine AUC \downarrow 0,69 (0,62-0,76) Claritromycine C_{min} \downarrow 0,44 (0,30-0,64) Claritromycine C_{max} \downarrow 0,77 (0,69-0,86) 14-OH-metaboliet van	De blootstelling aan claritromycine was significant afgenomen; de blootstelling aan de 14-OH-metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve metaboliet van claritromycine een verminderde werking heeft tegen een infectie

	<p>claritromycine</p> <p>AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>14-OH-metaboliet van claritromycine</p> <p>$C_{min} \leftrightarrow 0$ (0,68-1,49)</p> <p>14-OH-metaboliet van claritromycine</p> <p>C_{max} ↑ 1,47 (1,21 - 1,80)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,26</p> <p>Nevirapine C_{min} ↑ 1,28</p> <p>Nevirapine C_{max} ↑ 1,24</p> <p>vergeleken met historische controlegegevens.</p>	<p>met <i>Mycobacterium avium-intracellulair complex</i>, kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Het wordt aanbevolen om strikt te controleren op leverafwijkingen.</p>
<p>Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags</p>	<p>Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutine $C_{min} \leftrightarrow 1,07$ (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine</p> <p>AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine</p> <p>C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metaboliet 25-O-desacetylrifabutine</p> <p>C_{max} ↑ 1,29 (0,98 - 1,68)</p> <p>Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet-relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.</p>	<p>Er is geen significant effect op de gemiddelde FK-parameters van rifabutine en nevirapine tabletten met verlengde afgifte waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met rifabutine. Als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten echter grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.</p>
<p>Rifampicine 600 mg eenmaal daags</p>	<p>Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p>	<p>Combinatie van rifampicine en nevirapine</p>

	<p>Rifampicine C_{min} NV</p> <p>Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapine AUC ↓ 0,42</p> <p>Nevirapine C_{min} ↓ 0,32</p> <p>Nevirapine C_{max} ↓ 0,50</p> <p>vergeleken met historische controlegegevens.</p>	<p>wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een nevirapine-bevattende hiv-therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen een combinatie met rifabutine als alternatief overwegen.</p>
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
<p>Fluconazol 200 mg eenmaal daags</p>	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.</p>	<p>Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan nevirapine is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.</p>
<p>Itraconazol 200 mg eenmaal daags</p>	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39</p> <p>Itraconazol C_{min} ↓ 0,13</p> <p>Itraconazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.</p>	<p>Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging van itraconazol te worden overwogen.</p>
<p>Ketoconazol 400 mg eenmaal daags</p>	<p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40)</p> <p>Ketoconazol C_{min} NV</p> <p>Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapine: plasmaspiegels: ↑ 1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ketoconazol en nevirapine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		

<p>Adefovir</p>	<p>Resultaten van <i>in-vitro</i>-onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-iso-enzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen bij de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met adefovir.</p>
<p>Boceprevir</p>	<p>Boceprevir wordt deels gemetaboliseerd door CYP3A4/5. Gelijktijdige toediening van boceprevir en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren of remmen, kunnen de blootstelling doen af- of toenemen. Plasmadalspiegels van boceprevir namen af bij gelijktijdige toediening met een NNRTI met een vergelijkbare metabole route als van nevirapine. Het klinische resultaat van de waargenomen afname van de dalspiegels van boceprevir is niet rechtstreeks geëvalueerd.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van boceprevir en nevirapine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Entecavir</p>	<p>Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 (CYP450)-iso-enzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.</p>	<p>Entecavir en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.</p>
<p>Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)</p>	<p>Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie</p>	<p>Interferonen en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.</p>

	verwacht.	
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remt geen cytochroom P450-enzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telaprevir	Telaprevir wordt in de lever omgezet door CYP3A. Het is een P-glycoproteïne-substraat. Andere enzymen kunnen betrokken zijn bij het metabolisme. Gelijktijdige toediening van telaprevir en geneesmiddelen die CYP3A en/of P-gp induceren, kunnen de plasmaspiegel van telaprevir doen afnemen. Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen telaprevir en nevirapine. Interactiestudies van telaprevir en NNRTI's met vergelijkbare metabole routes als nevirapine toonden echter verlaagde spiegels aan van beide stoffen. Resultaten van interactiestudies van telaprevir en efavirenz geven aan dat voorzichtigheid geboden is bij gelijktijdige toediening van telaprevir en P450-inductoren.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van telaprevir en nevirapine. Indien gelijktijdig toegediend met nevirapine, dient een dosisaanpassing van telaprevir overwogen te worden.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met telbivudine.

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

		moet dienovereenkomstig worden aangepast.
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Sint-janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen en/of transporteiwitten.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten mogen niet met nevirapine worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, moeten de concentraties van nevirapine en indien mogelijk de virale spiegels worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen als het gebruik van sint-janskruid wordt stopgezet. De dosis van nevirapine moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met sint-janskruid.

Overige informatie:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen orale anticonceptiva niet als enige methode voor geboorteregeling gebruiken, omdat nevirapine de plasmaconcentratie van die geneesmiddelen kan verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

De beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor foetale/neonatale toxiciteit of toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Er is geen

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

Borstvoeding

Nevirapine gaat gemakkelijk door de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Aanbevolen wordt dat moeders met een hiv-infectie geen borstvoeding geven aan hun kinderen, om het risico van postnatale transmissie van hiv te vermijden en dat moeders stoppen met het geven van borstvoeding wanneer zij nevirapine gebruiken.

Vruchtbaarheid

In studies naar de reproductietoxiciteit werden bij ratten aanwijzingen gevonden voor een verstoring van de vruchtbaarheid.

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

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat zij bijwerkingen zoals vermoeidheid kunnen ervaren tijdens de behandeling met nevirapine. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeidheid ervaren, dienen zij potentieel gevaarlijke taken, zoals een voertuig besturen of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Postmarketingsurveillance van nevirapine toont aan dat de meest ernstige bijwerkingen de volgende zijn: stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekenmerkt door rash met constitutionele symptomen zoals koorts, artralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van nevirapine tabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen waargenomen in de groepen van de klinische studie 1100.1486, waarbij 1068 patiënten blootgesteld werden aan nevirapine op een achtergrond van tenfovir/emtricitabine; het betreft de groepen die nevirapine met directe afgifte kregen (gewenningsfase, tabel 1) en die nevirapine met verlengde afgifte kregen (randomisatiefase/onderhoudsfase, tabel 2).

De frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (>1/10); vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10); soms ($\geq 1/1000$ tot <1/100); zelden ($\geq 1/10000$ tot <1/1000); zeer zelden (<1/10000).

Tabel 1: Gewenningsfase met nevirapine tabletten met directe afgifte	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms	granulocytopenie
Zelden	anemie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria), medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	hoofdpijn
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	buikpijn, misselijkheid, braken, diarree
Soms	braken
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms	geelzucht, fulminante hepatitis (kan fataal zijn)
Zelden	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (0,09%)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	huiduitslag (6,7%)
Soms	stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen fataal zijn) (0,2%), angio-oedeem, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	

Soms	artralgie, myalgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	vermoeidheid, pyrexie
<i>Onderzoeken</i>	
Soms	afwijkende leverfunctietests (alanineaminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaataminotransferase verhoogd; gammaglutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

Tabel 2: Onderhoudsfase met nevirapine met verlengde afgifte	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms	anemie, granulocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria), medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	hoofdpijn
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	buikpijn, misselijkheid, braken, diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,6 %)
Soms	geelzucht, fulminante hepatitis (kan fataal zijn)

<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	huiduitslag (5,7 %)
Soms	stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen fataal zijn) (0,6 %), angio-oedeem, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Soms	artralgie, myalgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	vermoeidheid
Soms	pyrexie
<i>Onderzoeken</i>	
Vaak	afwijkende leverfunctietests (alanineaminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaataminotransferase verhoogd; gammaglutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens andere nevirapinestudies of tijdens postmarketingsurveillance maar zijn niet waargenomen tijdens de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486.

Omdat granulocytopenie, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie, geelzucht, fulminante hepatitis (die fataal kan zijn), urticaria, verlaagd bloedfosfor en verhoogde bloeddruk tijdens de gewenningsperiode met nevirapine met directe afgifte niet waren gezien in studie 1100.1486, is de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totale aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte tijdens de gewenningsperiode van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n = 1068).

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

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met metabole afwijkingen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insulineresistentie, hyperglykemie en hyperlactatemie (zie rubriek 4.4).

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

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

Huid en onderhuidse weefsels

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

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

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen antiretrovirale therapie-naïeve patiënten gedurende 14 dagen een gewenningsdosis van nevirapine 200 mg met directe afgifte eenmaal per dag (n = 1068). Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar enerzijds nevirapine 200 mg met directe afgifte tweemaal per dag of anderzijds nevirapine 400 mg met verlengde afgifte eenmaal per dag. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. De

veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide. Die omvatten ook de veiligheidsgegevens over de patiëntbezoeken uit de open-label extensie na week 144 (waaraan patiënten uit beide behandelingsgroepen die week 144 bereikt hadden, konden deelnemen). Ernstige of levensbedreigende huiduitslag, die in verband werd gebracht met de behandeling met nevirapine, trad op bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte. Tijdens de randomisatiefase werd ernstige huiduitslag gezien bij 1,4% en 0,2% van de patiënten, die respectievelijk met nevirapine met directe afgifte en met nevirapine met verlengde afgifte werden behandeld. Tijdens de randomisatiefase van de studie werden geen gevallen van nevirapinegerelateerde levensbedreigende (graad 4) huiduitslag gerapporteerd. Tijdens de studie werden zes gevallen van het stevens-johnsonsyndroom gemeld; vijf hiervan traden op gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling met nevirapine.

In studie 1100.1526 (TRANxITION) werden patiënten die gedurende minstens 18 weken werden behandeld met nevirapine 200 mg met directe afgifte tweemaal per dag, gerandomiseerd naar enerzijds nevirapine 400 mg met verlengde afgifte eenmaal per dag (n = 295) of anderzijds naar een verdere behandeling met nevirapine met directe afgifte (n = 148). In deze studie werd in geen van de behandelingsgroepen huiduitslag van graad 3 of 4 waargenomen.

Lever en gal

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

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten gedurende 14 dagen een gewenningsdosis van nevirapine 200 mg met directe afgifte eenmaal per dag. Vervolgens werden de patiënten gerandomiseerd naar enerzijds nevirapine 200 mg met directe afgifte tweemaal per dag of anderzijds nevirapine 400 mg met verlengde afgifte eenmaal per dag. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Om gerekruteerd te worden, moesten de vrouwelijke patiënten een CD4-waarde van < 250 cellen/mm³ hebben en de mannelijke een CD4-waarde van < 400 cellen/mm³. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld tijdens de studie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte was 0,5%. Na de gewenningsperiode was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,8% in de groep met nevirapine met directe afgifte en 1,6% in de groep met nevirapine met verlengde afgifte. In totaal was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen bij mannen en vrouwen in de VERxVE studie vergelijkbaar.

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

Pediatrische patiënten

Uit klinische onderzoeken met nevirapine tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik bij in het totaal 361 kinderen, van wie de meeste een combinatiebehandeling

met zidovudine of/en didanosine kregen, blijkt dat de meest frequent gerapporteerde, aan nevirapine gerelateerde bijwerkingen vergelijkbaar zijn met de bij volwassenen waargenomen bijwerkingen. Granulocytopenie werd bij kinderen vaker gezien. In een open klinische studie (ACTG 180) trad geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie op bij 5/37 (13,5%) van de patiënten. In ACTG 245, een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, was de frequentie van ernstige geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie 5/305 (1,6%). Sporadische gevallen van het stevens-johnsonsyndroom of het stevens-johnson/toxische epidermale necrolyse-transitiesyndroom zijn bij deze populatie gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen overdosering met nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van nevirapine met directe afgifte bij doseringen van 800 tot 6000 mg per dag tot 15 dagen lang. De patiënten vertoonden oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, longinfiltraten, rash, duizeligheid, braken, stijging van transaminase-waarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatrische patiënten

Er is een geval gemeld van massieve onbedoelde overdosering bij een pasgeborene. De binnengekregen dosis bedroeg 40 keer de aanbevolen dosis van 2 mg/kg/dag. Er werd lichte geïsoleerde neutropenie en hyperlactatemie waargenomen, die binnen een week spontaan verdwenen zonder enige klinische complicaties. Een jaar later verliep de ontwikkeling van het betreffende kind nog steeds normaal.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

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

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

Resistentie

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

Uit genotypische analyse van isolaten van antiretrovirale therapie-naïeve patiënten, bij wie virologisch falen optrad (n=71), die éénmaal daags nevirapine kregen (n=25) of tweemaal daags (n=46) in combinatie met lamivudine en stavudine gedurende 48 weken, bleek dat isolaten van respectievelijk 8/25 en 23/46 patiënten één of meer van de volgende met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

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

De waargenomen mutaties bij falen waren zoals te verwachten met een behandelingsschema op basis van nevirapine. Twee nieuwe substituties werden waargenomen op codons die eerder in verband werden gebracht met nevirapineresistentie: een patiënt met mutatie Y181I in de groep met nevirapine met verlengde afgifte en een patiënt met mutatie Y188N in de groep met nevirapine met directe afgifte; resistentie tegen

nevirapine werd bevestigd door fenotypering.

Kruisresistentie

In vitro is het snel ontstaan van hiv-stammen die kruisresistentie vertoonden ten opzichte van NNRTI's waargenomen.

Kruisresistentie tegen delavirdine en efavirenz wordt verwacht na virologisch falen met nevirapine. Afhankelijk van de resultaten van de resistentietest, zou vervolgens een etravirinekuur kunnen worden gebruikt.

Kruisresistentie tussen nevirapine en hiv-proteaseremmers, hiv-integraseremmers of hiv-entreeeremmers is onwaarschijnlijk omdat de enzymen waartegen de therapieën zijn gericht, verschillend zijn. Zo ook is de kans op kruisresistentie tussen nevirapine en NRTI's klein omdat de moleculen verschillende bindingsplaatsen hebben op het reverse transcriptase.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Klinisch onderzoek met tabletten met verlengde afgifte

De klinische werkzaamheid van nevirapine met verlengde afgifte wordt gebaseerd op gegevens van 48 weken van een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy fase 3-studie (VERxVE – studie 1100.1486) bij therapie-naïeve patiënten en op gegevens van 24 weken afkomstig van een gerandomiseerde, open studie bij patiënten die werden overgeschakeld van nevirapine tabletten met directe afgifte tweemaal per dag naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag (TRANxITION – studie 1100.1526).

Therapie-naïeve patiënten

VERxVE (studie 1100.1486) is een fase 3-studie waarin therapie-naïeve patiënten 14 dagen lang eenmaal per dag nevirapine 200 mg tabletten met directe afgifte innamen. Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar een behandeling met nevirapine 200 mg met directe afgifte tweemaal per dag of nevirapine 400 mg met verlengde afgifte eenmaal per dag. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. De randomisatie werd gestratificeerd volgens de hiv-1 RNA-concentratie bij aanvang (<100000 kopieën/ml en >100000 kopieën/ml). De geselecteerde demografische en baseline ziektekenmerken worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Demografische en baseline ziektekenmerken in studie 1100.1486

	Nevirapine directe afgifte	Nevirapine verlengde afgifte
	n=508*	n=505
Geslacht		
- Man	85%	85%
- Vrouw	15%	15%
Ras		
- Blank	74%	77%

- Zwart	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Overig**	1%	2%
Regio		
- Noord-Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latijns-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Baseline plasma hiv-1-RNA (log₁₀ kopieën/ml)		
- Gemiddelde (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100000	66%	67%
- >100000	34%	33%
Baseline CD4-aantal (cellen/mm³)		
- Gemiddelde (SD)	228 (86)	230 (81)
hiv-1 subtype		
- B	71%	75%
- Niet-B	29%	24%

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

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

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

Tabel 2: Resultaten na 48 weken van studie 1100.1486*.

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

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

** Inclusief uit het oog verloren, toestemming ingetrokken, niet-compliant, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en overige.

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

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

Tabel 3: Resultaten na 48 weken van studie 1100.1486 volgens de viral load bij aanvang*.

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

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

** Gebaseerd op cochrane statistiek met continuïteitscorrectie voor de variantieberekening.

Het totale percentage van patiënten dat reageerde op de behandeling in studie 1100.1486 (inclusief de gewenningsperiode), ongeacht het preparaat is 793/1.068 = 74,3%. De noemer, 1068, omvat 55 patiënten die zijn gestopt met de behandeling tijdens de gewenningsperiode en twee patiënten die zijn gerandomiseerd maar nooit behandeld met de gerandomiseerde dosis. De teller, 793, is het aantal patiënten die na 48 weken op de behandeling gereageerd hadden (384 van de behandelgroep met directe afgifte en 409 van de behandelgroep met verlengde afgifte).

Lipiden, wijziging ten opzichte van de beginwaarden

Veranderingen in nuchtere lipiden ten opzichte van de beginwaarden worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van lipidenwaarden bij het begin (screening) en na 48 weken – studie 1100.1486

	Nevirapine directe afgifte			Nevirapine verlengde afgifte		
	Beginwaarde (gemiddelde) n=503	Week 48 (gemiddelde) n=407	Percentage wijziging* n=406	Beginwaarde (gemiddelde) n=505	Week 48 (gemiddelde) n=419	Percentage wijziging* n=419

LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Totale cholesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Totale cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyceriden (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Percentage wijziging is de mediaan van wijzigingen bij eenzelfde patiënt ten opzichte van de beginwaarde bij patiënten met zowel beginwaarden als week 48-waarden; het is niet gewoon het verschil tussen respectievelijk de beginwaarden en de gemiddelde waarden in week 48.

Patiënten die overschakelen van nevirapine met directe afgifte naar nevirapine met verlengde afgifte

TRANxITION (studie 1100.1526) is een fase 3-studie ter evaluatie van de veiligheid en antivirale activiteit bij patiënten die van nevirapine met directe afgifte overgeschakeld worden naar nevirapine met verlengde afgifte. In dit open onderzoek werden 443 patiënten die reeds een antivirale therapie ontvingen waaronder tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte en met een hiv-1 RNA-gehalte van < 50 kopieën/ml in een 2-1-verhouding gerandomiseerd naar eenmaal per dag nevirapine 400 mg met verlengde afgifte of tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte. Ongeveer de helft van de patiënten ontving een achtergrondtherapie van tenofovir +emtricitabine, de overige patiënten ontvingen abacavirsulfaat + lamivudine of zidovudine + lamivudine. Ongeveer de helft van de patiënten was voorafgaand aan deelname aan onderzoek 1100.1526 minstens 3 jaar blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte.

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

Pediatrie patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

De farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte is ook onderzocht in een farmacokinetische studie met meervoudige doses (onderzoek 1100.1489) die werd uitgevoerd bij 24 patiënten geïnfecteerd met hiv-1 die overgeschakeld werden van een chronische behandeling met nevirapine met directe afgifte naar nevirapine met verlengde afgifte. Na 19 dagen van nuchtere toediening van eenmaal per dag nevirapine 400 mg tabletten met verlengde afgifte waren de gemeten $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ van nevirapine respectievelijk ongeveer 80% en 90% van de gemeten $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ van nevirapine bij patiënten die tweemaal per dag nevirapine 200 mg tabletten met directe afgifte kregen. De geometrisch gemiddelde $C_{min,ss}$ van nevirapine was 2770 ng/ml.

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

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

Distributie

Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09$ l/kg, wat wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in het menselijke lichaam. Nevirapine gaat gemakkelijk door de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in het plasmaconcentratiebereik van 1-10 μ g/ml. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht ($n = 6$) bedroegen 45% ($\pm 5\%$) van de concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

Biotransformatie en eliminatie

In-vivo-onderzoeken bij mensen en *in-vitro*-onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine sterk gebiotransformeerd wordt via het cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme tot verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In-vitro*-onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A-familie, hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In het massabalans-/excretie-onderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg ^{14}C -nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5\%$ van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was

(81,3 ± 11,1%), vergeleken met de feces (10,1 ± 1,5%). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronideconjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Het cytochroom-P450-metabolisme, de glucuronideconjugatie en de excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt dus de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel (< 5%) van de radioactiviteit in de urine (< 3% van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

Nevirapine heeft een inducerende werking op de metabole cytochroom-P450- enzymen in de lever. De farmacokinetiek van zelfinductie wordt gekenmerkt door een ongeveer 1,5- tot 2-voudige toename van de schijnbare orale klaring van nevirapine wanneer de behandeling voortgezet wordt van één enkele dosis naar toediening van 200-400 mg/dag gedurende twee tot vier weken. Zelfinductie resulteert ook in een overeenkomstige afname in de terminale halfwaardetijd van nevirapine in plasma van ongeveer 45 uur (enkele dosis) tot ongeveer 25-30 uur na meervoudige toediening van 200-400 mg/dag.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met directe afgifte is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel lichte ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) of ernstige renale disfunctie ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), nierfalen of terminale nierinsufficiëntie (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Nierfalen (licht, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5% afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van hydroxymetabolieten van nevirapine in het plasma. De resultaten wijzen erop dat het aanvullen van de nevirapinebehandeling bij volwassenen met een extra tablet met directe afgifte van 200 mg na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min is daarentegen geen aanpassing van de nevirapine dosering noodzakelijk. Bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om de patiënten na elke dialyse een extra dosis van nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte te geven, die overeenkomt met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte; dit helpt de gevolgen van de dialyse op de nevirapineklaring te compenseren. Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met renale disfunctie en de formulering van nevirapine met directe afgifte moet worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie

Er is een onderzoek bij steady state uitgevoerd, waarin 46 patiënten met

- lichte (n=17; Ishakscore 1-2),
- matige (n=20; Ishakscore 3-4),
- of ernstige (n=9; Ishakscore 5-6, Child-Pugh A bij 8 patiënten, voor 1 Child-Pughscore niet van toepassing)

leverfibrose als een maat voor leverinsufficiëntie werden vergeleken.

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

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

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg nevirapine tabletten met directe afgifte bij hiv-negatieve patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie (Child- Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) is onderzocht, werd bij één Child-Pugh B-patiënt met ascites een significante toename in de AUC van nevirapine gezien. Dit wijst erop dat patiënten met een verslechterende leverfunctie en ascites mogelijk een risico lopen op een ophoping van nevirapine in de systemische circulatie. Omdat nevirapine zijn eigen metabolisme induceert bij meervoudige doses, kan het zijn dat dit onderzoek met enkelvoudige dosis de invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek bij meervoudige doses niet weergeeft (zie rubriek 4.4). Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met een gestoorde leverfunctie en de formulering van nevirapine met directe afgifte moet worden gebruikt.

Geslacht

In het multinationale 2NN-onderzoek met nevirapine met directe afgifte, werd een populatiefarmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1077 patiënten, van wie 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de body mass index (BMI) had effect op de nevirapineklaring.

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

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

Tevens waren de dalconcentraties van nevirapine bij beide methoden vergelijkbaar.

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

De farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte werd beoordeeld in studie 1100.1518. Vijfentachtig patiënten (3 tot < 18 jaar) kregen minimaal 18 weken een dosis nevirapine met directe afgifte aangepast aan het gewicht of lichaamsoppervlak en werden vervolgens gedurende 10 dagen overgeschakeld op nevirapine tabletten met verlengde afgifte (2 x 100 mg, 3 x 100 mg of 1 x 400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De waargenomen geometrische gemiddelde verhoudingen van nevirapine met verlengde afgifte t.o.v. nevirapine met directe afgifte waren ~90% voor $C_{min,ss}$ en AUC_{ss} met een 90% betrouwbaarheidsinterval tussen 80%-125%; de verhouding voor $C_{max,ss}$ was lager en consistent met een toedieningsvorm met verlengde afgifte eenmaal per dag. In de leeftijdsgroepen 3 tot <6 jaar, 6 tot <12 jaar en 12 tot <18 jaar was de geometrische gemiddelde steady-state plasmadalspiegel van nevirapine met verlengde afgifte vóór toediening respectievelijk 3880 ng/ml, 33310 ng/ml en 5350 ng/ml. De blootstelling bij kinderen was in het algemeen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die behandeld werden met nevirapine met verlengde afgifte in studie 1100.1486.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen naast die die in de klinische studies werden gezien. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. In carcinogeniteitsstudies induceert nevirapine levertumoren bij ratten en muizen. Deze bevindingen houden hoogstwaarschijnlijk verband met het feit dat nevirapine een sterke leverenzyminductor is, en zijn niet te wijten aan een genotoxisch effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Natriumstearylfumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

HDPE-fles houdbaarheid na openen: 100 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen met 14, 30, 30 x 1 (blisterverpakking met eenheidsdosis), 60, 90, 100 en 120 tabletten met verlengde afgifte.

Witte HDPE-fles met een witte, opake schroefdop van polypropyleen (PP) met een inductie-binnenverzegeling van aluminium en absorberende wattenprop met 30, 90, 250 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE500551 (blisterverpakking)
BE500560 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2016
Datum van laatste verlenging: 01 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023