


Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210      Pag. 1 van 28	

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Aurobindo 200 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg nevirapine .

Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 340 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ovaal vormige, biconvexe tabletten met een breukstreep aan beide kanten van de tablet. Eén kant van de tablet bevat de inscriptie 'J' en '80' aan één van beide kanten van de breukstreep; de andere kant van de tablet bevat alleen de breukstreep. Het formaat is 19,2 mm x 9,3 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Nevirapine Aurobindo is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-1 geïnficeerde volwassenen, adolescenten en kinderen ongeacht de leeftijd (zie rubriek 4.2).

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


#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Nevirapine Aurobindo dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van HIV-geïnficeerde patiënten.

##### Dosering

##### *Patiënten van 16 jaar en ouder*

De aanbevolen dosering Nevirapine Aurobindo is gedurende de eerste 14 dagen dagelijks één tablet van 200 mg (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat gebleken is dat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door tweemaal daags één tablet van 200 mg, in combinatie met ten minste twee aanvullende antiretrovirale middelen.

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 2 van 28

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

#### *Overwegingen bij het doseren*

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag huiduitslag ontwikkelen, dient de dosis Nevirapine Aurobindo pas te worden verhoogd wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op 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.

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

#### *Ouderen*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Nevirapine 200 mg tabletten zijn, indien het hierboven beschreven doseringsschema wordt gevolgd, geschikt voor grotere kinderen, met name adolescenten, jonger dan 16 jaar die meer dan 50 kg wegen of van wie het lichaamsoppervlak groter is dan  $1,25$  m<sup>2</sup> volgens de formule van Mosteller. Voor kinderen van deze leeftijd die minder dan 50 kg wegen, of van wie het lichaamsoppervlak minder is dan  $1,25$  m<sup>2</sup> is een orale suspensie beschikbaar, die op basis van lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak gedoseerd kan worden.

#### *Kinderen jonger dan drie jaar oud.*


Voor patiënten jonger dan 3 jaar en voor alle andere leeftijdsgroepen is een orale suspensie met directe afgifte beschikbaar (zie de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken).

#### *Wijze van toediening*

De tabletten dienen ingenomen te worden met vloeistof en niet verpulverd of gekauwd te worden. Nevirapine Aurobindo kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 3 van 28

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

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

Het opnieuw toedienen aan patiënten bij wie de waarden van ASAT of ALAT hoger waren dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde tijdens voorgaande nevirapine-behandeling, 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 dient alleen te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1).

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

**De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode waarin nauwkeurige controle van de patiënten is vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op leveraandoeningen en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere CD4-scealaantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (>250 cellen/mm<sup>3</sup> bij volwassen vrouwen en >400 cellen/mm<sup>3</sup> bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op leveraandoeningen bij patiënten met een detecteerbaar plasma HIV-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van  $\geq 50$  kopieën/ml, bij de start van nevirapine. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4- celaarantal groter dan 250 cellen/mm<sup>3</sup> en volwassen mannen met een CD4-celaarantal groter dan 400 cellen/mm<sup>3</sup> die een detecteerbare plasma HIV-1 RNA hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.**

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

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210      Pag. 4 van 28	

### Huidreacties

Er zijn ernstige en levensbedreigende, waaronder fatale, huidreacties opgetreden bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, voornamelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Hierbij zijn de volgende gevallen gemeld: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele verschijnselen en viscerale betrokkenheid. Patiënten dienen gedurende de eerste 18 weken van de behandeling intensief te worden gemonitord. Dit geldt ook als zich een geïsoleerde huiduitslag voordoet. Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige huiduitslag of een huiduitslag gepaard gaande met constitutionele symptomen (zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn of algehele malaise) inclusief Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse.

Nevirapine dient ook definitief te worden gestaakt bij patiënten die last hebben van overgevoeligheidsreacties (gekaracteriseerd door uitslag met constitutionele symptomen, plus betrokkenheid van de ingewanden, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie) zie rubriek 4.4.


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

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

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

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering van 200 mg per dag gedurende de gewenningsperiode en een 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 uitslag dan mannen, ongeacht het volgen van een therapie met of zonder nevirapine.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat het belangrijkste toxische effect van nevirapine uitslag is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van uitslag 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 uitslag treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van uitslag. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat een verhoging van de dosering niet mag plaatsvinden wanneer er sprake is van uitslag gedurende de gewenningsperiode van twee weken, totdat de uitslag verdwenen is. De startdosering van éénmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Op dat moment dient een andere therapie ingesteld te worden.

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 5 van 28

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

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

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, gekarakteriseerd door uitslag met constitutionele symptomen zoals koorts, artralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus betrokkenheid van de ingewanden, 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 blijft na deze periode dit risico bestaan; regelmatige controle dient gecontinueerd te worden gedurende de behandeling.


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

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

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4-waarden bij aanvang van de nevirapine-behandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. Vrouwen hebben een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak uitslag-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma met hogere CD4-waarden bij aanvang van de nevirapine-therapie hebben een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. In een retrospectieve analyse die voornamelijk betrekking had op patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4-waarden >250 cellen/mm<sup>3</sup> een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4-waarden <250 cellen/mm<sup>3</sup> (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma en CD4-waarden >400 cellen/mm<sup>3</sup> (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4-waarden <400 cellen/mm<sup>3</sup>). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (< 50 kopieën/ml).

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

### Leverfunctie controle

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210      Pag. 6 van 28	

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

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

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

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

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


Artsen en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen die kunnen voorafgaand wijzen op hepatitis, zoals anorexia, misselijkheid, geelzucht, bilirubinurie, alcoholische 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, uitslag, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval beoordeeld, met een startdosering van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door 400 mg per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctie-afwijkingen terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt.**

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

#### Leveraandoeningen

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 7 van 28

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

#### Overige waarschuwingen

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

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


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

Lichaamsgewicht en metabole parameters: Een toename in het lichaamsgewicht 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 toename in het lichaamsgewicht 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. Lipide stoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

In klinische onderzoeken is het gebruik van Nevirapine geassocieerd met een verhoging van HDL-cholesterol en een algehele verbetering van de ratio tussen totaal- en HDL-cholesterol. Echter, bij gebrek aan specifieke onderzoeken, is de klinische relevantie van deze bevindingen niet bekend. Daarnaast heeft nevirapine niet laten zien dat het glucosestoornissen veroorzaakt.

Osteonecrose: hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Immuunreacteringsyndroom: bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden.

<b>Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 111042</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 8 van 28

Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en Pneumocystis jiroveci pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuun reactivering 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, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (in combinatie met cobicistat), atazanavir (in combinatie met ritonavir), 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 pediatrie patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.

#### Lactose:

Dit geneesmiddel bevat Lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Natrium

Dit middel bevat natriumzetmeelglycolaat. 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**

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


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

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


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

<b>Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied</b>	<b>Interactie</b>	<b>Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik</b>
---	-------------------	--




Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 9 van 28


<b>ANTI-INFECTIE MIDDELLEN</b>		
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</b>		
<b><i>NRTI's</i></b>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C <sub>min</sub> NV Didanosine C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Nevirapine en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 iso vormen in humane levermicrosomen niet.	Nevirapine en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosis-aanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, het geen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosis-aanpassing 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 <sub>min</sub> NV Stavudine C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapine: vergeleken met historische controle gegevens blekende spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir -spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine.  Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met Tenofovir.
Zidovudine 100- 200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60- 0,96) Zidovudine C <sub>min</sub> NV Zidovudine C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosis-aanpassing 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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 10 van 28


		patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmerg-reserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
<b>NNRTIs</b>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Deze combinatie wordt niet aangeraden omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en nevirapine (zie rubriek 4.4) 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 voor resultaten van de 2NN studie)
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).
<b>PIs</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24)  (vergeleken met 300/100mg zonder nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en nevirapine gecombineerd toe te dienen (zie rubriek 4.4).

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 11 van 28


	Nevirapine $C_{min}$ ↑ 1,32 (1,22- 1,43) Nevirapine $C_{max}$ ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir $C_{min}$ ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir $C_{max}$ ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine $C_{min}$ ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine $C_{max}$ ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir $C_{min}$ ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir $C_{max}$ ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine $C_{min}$ ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine $C_{max}$ ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met nevirapine te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir $C_{min}$ ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir $C_{max}$ ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine $C_{min}$ ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine $C_{max}$ ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir $C_{min}$ ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir $C_{max}$ ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Bij combinatie met nevirapine wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4capsules)tweemaal daags of 500/125mg (5 tabletten van 100/25mg) 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 (drank) 300/75 mg/m2 tweemaal daags	<u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir $C_{min}$ ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir $C_{max}$ ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75mg/m2 tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met nevirapine wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 12 van 28


Ritonavir 600 mg tweemaal daags	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactie studie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa-onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir plasma spiegels C <sub>min</sub> zien.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
<b>ENTREEREMMERS</b>		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met nevirapine.
Maraviroc 300 mg Eenmaaldaags	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C <sub>min</sub> NV Maraviroc C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens. Nevirapine concentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geneffect verwacht.	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met nevirapine.
<b>INTEGRASEREMMERS</b>		
Elvitegravir/cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en nevirapine zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels 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 dosis-aanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met nevirapine.
<b>ANTIBIOTICA</b>		

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 13 van 28


<p>Claritromycine 500 mg tweemaal daags</p>	<p>Claritromycine AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)  Claritromycine C<sub>min</sub> ↓ 0,44(0,30-0,64)  Claritromycine C<sub>max</sub> ↓ 0,77(0,69-0,86)</p> <p>Metaboliet 14-OH claritromycine AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Metaboliet 14-OH claritromycine C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49)</p> <p>Metaboliet 14-OH claritromycine C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)  Nevirapine AUC ↑ 1,26  Nevirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,28  Nevirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	<p>De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH-metaboliet was toegenomen.</p> <p>Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen Mycobacterium avium-intracellulair-complex infectie, kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.</p>
<p>Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags</p>	<p>Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)  Rifabutine C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37)  Rifabutine C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliet 25-Odesacetyl-rifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)  Metaboliet 25-Odesacetyl-rifabutine C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metaboliet 25-Odesacetyl-rifabutine C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)  Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet-relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.</p>	<p>Er is geen significant effect op rifabutine en nevirapine gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en nevirapine gelijktijdig worden toegediend.</p> <p>Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutine-blootstelling ervaren en kunnen ze een hogere risicocolopen op rifabutine-toxiciteit. 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)  Rifampicine C<sub>min</sub> NV  Rifampicine C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapine AUC ↓ 0,42  Nevirapine C<sub>min</sub> ↓ 0,32  Nevirapine C<sub>max</sub> ↓ 0,50  vergeleken met historische gegevens.</p>	<p>Combinatie van nevirapine en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een nevirapine-bevattende HIV therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met</p>

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 14 van 28

		rifabutine als alternatief overwegen.
<b>ANTISCHIMMELMIDDELEN</b>		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waar bij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan nevirapine is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosis verhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C <sub>min</sub> NV Ketoconazol C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en nevirapine dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C</b>		
Adefovir	Resultaten van in-vitro-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 waar van bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Adefovir en Nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosis-aanpassing.
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Entecavir en Nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosis-aanpassing..
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Interferonen en Nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosis-aanpassing.

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210    Pag. 15 van 28

Ribavirine	Resultaten van in-vitro-onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP iso enzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine lever enzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Ribavirine en Nevirapine kunnengelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Telbivudine en Nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosis-aanpassing.
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine-farmacokinetische parameters waargenomen. Nevirapine $C_{min}$ ↑ 1,07	Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met nevirapine
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
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 stollings parameters is nodig.
<b>ANTICONCEPTIVA</b>		
Depomedroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine $C_{max}$ ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van nevirapine veranderde de ovulatie-onderdrukken de effecten van DMPA niet. Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer DMPA en nevirapine gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE $C_{min}$ NV EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Hormonale geboorte beperkings methodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die nevirapine gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met nevirapine zijn niet vastgesteld met
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)	

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 16 van 28

		betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
<b>PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN</b>		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 -0,51) Methadon C <sub>min</sub> NV Methadon C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 -0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met nevirapine therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadon dosis te worden aangepast.
<b>KRUIDENPREPARATEN</b>		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat Sint-Janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Het Sint-Janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van het geneesmiddelen/ of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die Sint-Jans kruid bevatten dienen niet met nevirapine te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al Sint-Jans kruid gebruikt, dienen de nevirapine en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van Sint-Janskruid te worden gestaakt. De nevirapine-spiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van Sint-Janskruid. De dosis nevirapine moet mogelijk worden aangepast. Het induceren de effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met Sint-Janskruid.

Overige informatie:

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


#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

*Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen*

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

*Zwangerschap*



Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 17 van 28

De beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor foetale/neonatale toxiciteit of toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Er is geen waarneembare teratogeniteit gevonden tijdens reproductie-onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4-waarde van meer dan 250 cellen/mm<sup>3</sup> en detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma ( $\geq 50$  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 voor behandelde 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/mm<sup>3</sup> 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 onder vertegenwoordigd.

#### *Borstvoeding*

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met HIV** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

#### *Vruchtbaarheid*

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

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

Er is geen specifiek onderzoek naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dient echter geadviseerd te worden dat zij bijwerkingen, zoals vermoeidheid, kunnen ervaren tijdens de behandeling met nevirapine. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid zijn, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.


### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Overzicht van het veiligheidsprofiel*

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

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

#### *Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm*

<b>Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 111042</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 18 van 28

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

De frequentie is gebaseerd op de volgende indeling:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );

zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Vaak                granulocytopenie\*

Soms                anemie

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Vaak                overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria)

Soms                anafylactische reactie\*\*

Zelden             geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak                hoofdpijn

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak                misselijkheid, braken, buikpijn, diarree

#### **Lever- en galaandoeningen**

Vaak                hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,9%)

Soms                geelzucht

Zelden             snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

#### **Huid- of onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak        uitslag (12,5%)

Soms Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolysis (kunnen dodelijk zijn) (0,2%),  
angio-oedeem, urticaria

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Soms                artralgie, myalgie

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**


Vaak                pyrexie, vermoeidheid

#### **Onderzoeken**

Vaak                afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd;  
transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd;  
gammaglutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd;  
hypertransaminasemie)

Soms                bloedfosfor verlaagd\*\*\*, bloeddruk verhoogd\*\*\*

#### Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 19 van 28

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

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

\*\*\* Verlaagd fosforgehalte in het bloed en verhoogde bloeddruk zijn waargenomen tijdens klinische studies bij gelijktijdig gebruik van tenofovir/emtricitabine.

#### Metabole parameters

Het lichaamsgewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale 20 behandeling (zie rubriek 4.4).

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

#### Immuunreactiveringssyndroom


Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de anti retrovirale combinatietherapie(CART) wordt gestart een ernstige immuun deficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voor doen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune 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 subcutane weefsels

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

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 20 van 28

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

### **Lever en gal**

De meest geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek is een verhoging in de leverfunctie-tests (LFTs), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT totaal bilirubine en alkalische fosfatase. Asymptomatische verhogingen van GGT spiegels komen het meest voor. Gevallen van geelzucht zijn gemeld. Gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale, 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 nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

### ***Pediatrie patiënten***

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

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**


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

## **4.9 Overdosering**

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

### ***Pediatrie patiënten***

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 21 van 28

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Nevirapine is een NNRTI van HIV-1. Nevirapine is een niet-competitieve remmer van HIV-1 Reverse transcriptase, maar het heeft geen remmend effect van biologische betekenis op HIV-2 reverse transcriptase of op eukaryotische DNA-polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , of  $\delta$ .

#### Antivirale activiteit in vitro

Nevirapine had een mediane EC50-waarde (50% inhibitie concentratie) van 63 nM tegen een panel 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 panel van 2923 klinische, voornamelijk subtype B HIV-1 isolaten, was de gemiddelde EC50-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC50-waarden zijn gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifere bloed, monocyt ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van groep O HIV-1 of HIV-2.

Nevirapine in combinatie met efavirenz liet een sterke antagonistische anti-HIV-1 activiteit zien in vitro (zie rubriek 4.5) en was additief tot antagonistisch in combinatie met de proteaseremmer ritonavir of de fusieremmer enfuvirtide. Nevirapine liet een additieve tot synergistische anti-HIV-1 activiteit zien in combinatie met de proteaseremmers amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, , saquinavir en tipranavir, en de NRTI'sabacavir, 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 nevirapine-resistentie in een celcultuur was niet verschillend wanneer de selectie nevirapine bevatte in combinatie met verschillende andere NNRTI's.

Genotypische analyse van isolaten van antiretrovirale therapie-naïeve patiënten, bij wie virologisch falen optrad (n=71), die éénmaal daags nevirapine kregen (n=25) of tweemaal daags (n=46) in combinatie met lamivudine en stavudine gedurende 48 weken, liet zien dat isolaten van respectievelijk 8/25 en 23/46 patiënten één of meer van de volgende NNRTI's resistentie-geassocieerde mutaties bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/m, V108I, Y188C/L, A98G, F227Len M230L.

#### Kruisresistentie

In vitro is het snel ontstaan van HIV-stammen die kruisresistentie vertoonden ten opzichte van NNRTI's waargenomen. Kruisresistentie tegen efavirenz wordt verwacht na virologisch falen met

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 22 van 28

nevirapine. Afhankelijk van de resultaten van de resistentietest, zou vervolgens een etravirine-kuur kunnen worden gebruikt. Kruisresistentie tussen nevirapine en HIV PI's, HIV integrase remmers of HIV entreeremmers is onwaarschijnlijk omdat de enzymen, waartegen de therapieën zijn gericht, verschillend zijn. Evenzo is de kans op kruisresistentie tussen nevirapine en NRTI's klein omdat de moleculen verschillende bindingsplaatsen hebben op de reverse transcriptase.

### Klinische uitkomsten

Nevirapine is onderzocht bij zowel therapie-naïeve patiënten als bij voor behandelde patiënten.

### Studies bij therapie-naïeve patiënten

#### *2NN studie*

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

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

Het primaire eindpunt, falende behandeling, was gedefinieerd als minder dan 1 log<sub>10</sub> afname in plasma HIV-1 RNA tijdens de eerste 12 weken, of twee opeenvolgende metingen van meer dan 50 kopieën/ml vanaf week 24, of ziekteprogressie..


De mediane leeftijd was 34 jaar en bijna 64% van de patiënten was van het mannelijke geslacht, het mediane aantal CD4-cellen was respectievelijk 170 en 190 cellen per mm<sup>3</sup> in de groep die tweemaal daags nevirapine kreeg en de groepen die efavirenz kregen. Er waren geen significante verschillen qua demografie en uitgangswaarden tussen de behandelgroepen.

De vooraf vastgelegde primaire vergelijking van de werkzaamheid was tussen de groep die tweemaal daags met nevirapine werd behandeld en de groep die met efavirenz werd behandeld.

Tweemaal daags Nevirapine en efavirenz verschilden niet significant ( $p = 0,091$ ) qua werkzaamheid bepaald door falende behandeling, of een onderdeel van de falende behandeling, waaronder virologisch falen.

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

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 23 van 28

levertoxiciteit, was het percentage met een hepatitis B of hepatitis Ccoïnfectie 6,7% en 20% in de tweemaal daags nevirapine groep, 5,6% en 11,1% in de efavirenz-groep.

#### *2NN drie-jarig follow-up studie*

Dit is een retrospectieve multi centrum studie waarin de antivirale werkzaamheid over een periode van 3 jaar van nevirapine en efavirenz in combinatie met stavudine en lamivudine in 2NN patiënten van week 49 tot week 144 werd vergeleken. Patiënten die deelnamen aan de 2NN studie en die actief deelnamen aan de follow-up toen in week 48 destudie werd gesloten en die nog steeds werden behandeld in de studiekliniek, werden gevraagd deel te nemen aan deze studie. Primaire eindpunten van de studie (percentage patiënten met falende behandeling) en secundaire eindpunten van de studie alsmede backbone therapiewaren hetzelfde als in de originele 2NN studie.

In deze studie werd een blijvende respons op nevirapine gedurende tenminste3 jaar gedocumenteerd en equivalentie binnen een marge van 10% werd aangetoond tussenbehandeling met tweemaal daags 200 mg nevirapine en efavirenz gelet opfalende behandeling. Zowel het primaire (p =0,92) als het secundaire eindpunt vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen efavirenz en tweemaal daags 200 mg nevirapine.

#### Studies in voor behandelde patiënten

##### *NEFA studie*


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

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

Het primaire eindpunt van de studie was dood, progressie tot acquiredimmunod efficiency syndrome (AIDS), of een verhoging van de HIV-1-RNA-waarden tot 200 kopieën of meer per milliliter. Na 12 maanden waren de Kaplan-Meier schattingen van de waarschijnlijkheid dat het eind punt werd bereikt 10 % in de nevirapine -groep, 6% in de efavirenz groep en 13 % inde abacavir groep (p = 0,10 volgens een intention-to-treat analyse).

De algehele incidentie van bijwerkingen was significant lager (61 patiënten, of 41%) in deabacavir groep dan in de nevirapine groep (83 patiënten, of 54%) of de efavirenz groep (89 patiënten, of 57%). Significant minder patiënten stopten met het innemen van medicatie in verband met bijwerkingen in de abacavir groep (9 patiënten, of 6%) dan in de nevirapine groep (26 patiënten, of 17%) of in de efavirenz groep (27 patiënten, of 17%) .

#### Perinatale transmissie

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 24 van 28

Talrijke studies zijn verricht met Nevirapine op het gebied van perinatale transmissie, waarvan HIVNET 012 de belangrijkste is. Dit onderzoek toonde een significante afname in transmissie aan bij een enkelvoudige dosis nevirapine (13,1 % (n = 310) bij de Nevirapine groep, tegen 25,1 % (n = 308) bij de ultra korte zidovudinegroep (p = 0,00063)). Monotherapie met Nevirapine is in relatie gebracht met de ontwikkeling van NNRTI-resistentie. Een enkelvoudige dosis nevirapine bij moeders of zuigelingen kan leiden tot een verminderde werkzaamheid indien bij deze patiënten binnen 6 maanden een hiv-behandelingsregime met nevirapine wordt ingesteld. Combinatie van andere antiretrovirale middelen met een enkelvoudige dosis nevirapine verzwakt de ontwikkeling van nevirapine resistentie. Indien andere antiretrovirale geneesmiddelen voorhanden zijn, dient het dosisregime van een enkelvoudige dosis Nevirapine gecombineerd te worden met aanvullende effectieve antiretrovirale geneesmiddelen (zoals aanbevolen in internationaal erkende richtlijnen).

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

### ***Pediatrie patiënten***

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m<sup>2</sup> nevirapine doseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het CD4-celpercentage waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de viral load. In deze 48 weken-durende studie deden zich in geen van beide doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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


### Absorptie:

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

### Distributie:

Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V<sub>dss</sub>) van nevirapine 1,21 ± 0,09 l/kg, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60 % gebonden aan plasma-eiwitten in de plasma-concentratierange van 1-10 µg/ml. Nevirapine-



Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 25 van 28

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

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

#### Speciale groepen:


##### *Verminderde nierfunctie:*

De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine is vergeleken bij patiënten met ofwel milde ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), matige ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) of ernstige renale disfunctie ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg.

Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5 % afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapinehydroxy metabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapine-behandeling met een extra dosering van 200 mg nevirapine na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapine-klaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten meteen  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min is daarentegen geen aanpassing van de nevirapine-dosering noodzakelijk.

##### *Verminderde leverfunctie:*

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 26 van 28

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

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter nevirapine dal spiegels boven 9.000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dal spiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gevolgd met betrekking tot symptomen van geneesmiddel-geïnduceerde toxiciteit.

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

#### *Geslacht en ouderen*


In het multinationale 2NN-onderzoek werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1.077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) hadden effect op de nevirapineklaring. De farmacokinetiek van nevirapine in HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 19-68 jaar) of door ras (negroïde, hispanic of blank). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durend onderzoek bij pediatrische patiënten in Zuid-Afrika met 123 HIV-1-positieve, antiretroviraal 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/m<sup>2</sup> nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m<sup>2</sup> éénmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapinedal concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

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

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 27 van 28

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Incarcinogeniteits studies 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  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (Type-A)  
Povidon (K-30)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

*Heldere PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakking: 1, 7, 10, 14, 60 en 120 tabletten*  
*HDPE container met PP-sluiting, bevattend een katoenen winding: 60 en 500 tabletten*


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1

Nevirapine Aurobindo 200 mg tabletten	RVG 111042	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 28 van 28

3741 LN, Baarn  
Nederland

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

RVG 111042

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2012

Datum van laatste verlenging: 14 november 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 17 december 2022