

---

## 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, ovale tablet met verlengde afgifte, ongeveer 19 mm in lengte en 9 mm in breedte, met de inscriptie “M” aan de ene kant van de tablet en “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 hiv-1 geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder die tabletten kunnen slikken (zie rubriek 4.2).

Tabletten met verlengde afgifte zijn niet geschikt voor de 14 daagse gewenningsfase voor patiënten die starten met nevirapine. Andere nevirapine formuleringen, zoals tabletten met onmiddellijke afgifte of suspensie voor oraal gebruik dienen te worden gebruikt (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 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 voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-geïnfecteerde patiënten.

#### Dosering

##### *Volwassenen*

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

Patiënten momenteel op een behandeling met tweemaal daags een tablet met onmiddellijke afgifte met nevirapine:

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

Dit middel dient te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee extra antiretrovirale geneesmiddelen. Voor gelijktijdig gebruik, dient de aanbevolen dosering van de fabrikant te worden gevolgd.

Mocht een dosering gemist worden en dit wordt opgemerkt binnen 12 uur nadat het ingenomen had moeten worden, dan moet de patiënt de gemiste dosis alsnog zo spoedig mogelijk innemen. Wanneer dit meer dan 12 uur later wordt opgemerkt, dan moet de patiënt alleen de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen.

### *Pediatrische patiënten*

#### Kinderen van drie jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar

Volgens de pediatrische doseringsaanbevelingen kan Nevirapine Viatris 400 mg tabletten met verlengde afgifte ook door kinderen worden gebruikt, volgens het volwassene doseerschema, wanneer ze:

- $\geq 8$  jaar zijn en een gewicht hebben van 43,8 kg of meer of
- $< 8$  jaar zijn en een gewicht hebben van 25 kg of meer of
- Een lichaamsoppervlak hebben van 1,17 m<sup>2</sup> of meer volgens de Mosteller formule.

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

#### Kinderen jonger dan 3 jaar

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

Voor patiënten jonger dan 3 jaar en voor alle andere leeftijdsgroepen is een nevirapine suspensie voor oraal gebruik dosis formulering met onmiddellijke afgifte beschikbaar (zie de Samenvatting van Productkenmerken van het betreffende product).

#### Overwegingen bij het doseren

De totale dagelijkse dosis op elk ogenblik in de behandeling mag voor iedere patiënt niet meer dan 400 mg bedragen. Het advies is om patiënten te informeren over de noodzaak om Nevirapine Viatris iedere dag te gebruiken zoals voorgeschreven.

Patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag huiduitslag ontwikkelen dienen niet te starten met Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte totdat 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 nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op het ontstaan van resistentie als gevolg van onderdosering en resistentie.

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 tabletten met onmiddellijke afgifte.

Zie rubriek 4.4 voor bijwerkingen waarbij onderbreking van de Nevirapine Viatris therapie is vereist.

#### *Ouderen*

Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten van 65 jaar en ouder.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij volwassen nierpatiënten die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met  $CL_{Cr} \geq 20$  ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2. Bij pediatrie nierpatiënten die dialyse ondergaan wordt aanbevolen dat na elke dialyse patiënten een extra dosis ontvangen van nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met onmiddellijke afgifte gelijkwaardig aan 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met onmiddellijke afgifte. Dit kan helpen de effecten van dialyse op de nevirapine klaring te compenseren. Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met nierproblemen en nevirapine formuleringen met onmiddellijke afgifte dienen te worden gebruikt.

#### *Leverinsufficiëntie*

Nevirapine Viatris 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 rubriek 4.4 en 5.2). Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met leverafwijkingen en nevirapine formuleringen met onmiddellijke afgifte dienen te worden gebruikt.

#### Wijze van toediening:

De tabletten dienen te worden ingenomen met vloeistof en niet te worden gebroken of gekauwd. Dit geneesmiddel mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

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

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

#### Huidreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende waaronder fatale huidreacties opgetreden bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, hoofdzakelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Hieronder waren gevallen van het Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en overgevoelighedsreacties gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele verschijnselen en viscerale betrokkenheid. Patiënten dienen gedurende de eerste 18 weken van de behandeling intensief te worden gecontroleerd. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd als zich een geïsoleerde huiduitslag voordoet. Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige huiduitslag of 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 overgevoelighedsreacties (gekaracteriseerd door huiduitslag met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie) 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 rhabdomyolyse waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van prednison (40 mg/dag gedurende de eerste 14 dagen van de nevirapine behandeling) vermindert de incidentie van nevirapine geassocieerde huiduitslag niet, en kan zelfs in verband worden gebracht met een toename van de incidentie en ernst van de huiduitslag gedurende de eerste 6 weken van de 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 huiduitslag 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 huiduitslag is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van huiduitslag en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meerderheid van de met nevirapine geassocieerde huiduitslag treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van huiduitslag.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat aanvang van behandeling met dit geneesmiddel niet mag plaatsvinden wanneer er sprake is van huiduitslag gedurende de gewenningsperiode van 14 dagen met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte, totdat de huiduitslag verdwenen is. De startdosering van eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op het ontstaan van resistentie als gevolg van onderdosering en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

**Als patiënten een vermoedelijk met nevirapine geassocieerde huiduitslag vertonen, dienen leverfunctietests uitgevoerd 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 huiduitslag 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 hepatische necrose voorgekomen. De eerste 18 weken van de behandeling is een cruciale periode die nauwkeurige controle vereist. Het risico op hepatische reacties is het grootst gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft na deze periode risico bestaan; regelmatige controle dient gecontinueerd te worden gedurende de behandeling.

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

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

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4 waarden bij aanvang van de Nevirapine behandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. Uit een retrospectieve analyse van gepoolde klinische studies met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte, bleek dat vrouwen een drievoudig hoger risico hebben dan mannen op symptomatische, vaak huiduitslag-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 nevirapine therapie hebben een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. Met name bij patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4 waarden  $>250$  cellen/ $\text{mm}^3$  een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische leveraandoeningen in vergelijking met vrouwen met CD4 waarden  $<250$  cellen/ $\text{mm}^3$  (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/ $\text{mm}^3$  (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4 waarden  $<400$  cellen/ $\text{mm}^3$ ). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4 drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een niet detecteerbare plasma viral load ( $< 50$  kopieën/ml).

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

#### Leverfunctie controle

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

Afwijkingen in de leverfunctie-testen, 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.

Voor patiënten die al behandeling met tweemaal daags nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte krijgen en die omgezet worden op eenmaal daags Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte is er geen noodzaak voor een verandering in hun controle schema.

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

Artsen en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen die kunnen wijzen op hepatitis, zoals anorexia, misselijkheid, geelzucht, bilirubinurie, acholische ontlasting, hepatomegalie of een pijnlijke lever.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden direct medische hulp in te roepen als deze verschijnselen zich voordoen.

**Indien ASAT of ALAT stijgt tot > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde tijdens de behandeling dient nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen heeft vertoond van hepatitis, huiduitslag, 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 één tablet met onmiddellijke afgifte van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door een 400 mg Nevirapine Viatris tablet met verlengde afgifte per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctieafwijkingen terugkeren, dient Nevirapine definitief te worden gestaakt.**

**Wanneer klinische hepatitis ontstaat, gekarakteriseerd door anorexia, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige leverfunctie-test-afwijkingen (uitgezonderd GGT)), moet de behandeling met Nevirapine definitief worden gestaakt. 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 effectiviteit van nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Nevirapine is gecontra-indiceerd 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 leverdysfunctie (Child-Pugh B). Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

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

#### Overige waarschuwingen

Post-Exposure-Profylaxe: Ernstige hepatotoxiciteit, inclusief leverfalen waarvoor transplantatie was vereist, is gemeld bij niet-hiv-geïnfecteerde personen die met 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 depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA), mogen niet als enig anticonceptiemiddel gebruikt worden door vrouwen die nevirapine gebruiken, aangezien door nevirapine de plasmaconcentraties van deze middelen kunnen afnemen. Daarom, en om het risico van hiv-transmissie te reduceren, worden barrièrevoorbehoedsmiddelen (bijv. condooms) aangeraden. Wanneer postmenopauzale hormoonbehandeling plaatsvindt tijdens het gebruik van nevirapine, dient het therapeutische effect hiervan gecontroleerd te worden.

---

**Gewicht en metabole parameters:**

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen 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 corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

**Immuunreactiveringssyndroom:** Bij met hiv-geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en Pneumocystis jirovecii pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziektes (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

De beschikbare farmacokinetische gegevens duiden erop dat gelijktijdig gebruik van rifampicine en nevirapine niet aan te bevelen is. Verder is het 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.

Enkele patiënten die geneesmiddelen gebruiken met vergelijkbare samenstelling hebben gemeld dat er restanten in de ontlasting zijn teruggevonden die lijken op intacte tabletten. Gebaseerd op de beschikbare gegevens tot nu toe, heeft dit geen effect op de therapeutische response. Wanneer patiënten dit soort gebeurtenissen melden, dienen zij gerustgesteld te worden dat dit geen effect heeft op de therapeutische werking.

**Nevirapine Viatris bevatten lactose en natrium**

Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte bevatten per maximale aanbevolen dagelijkse dosering 398 mg lactose.



Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te 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 zijn verkregen door het gebruik van nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte maar het wordt verwacht dat ze van toepassing zijn op alle doseringsvormen.

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

Stoffen die gebruik maken van deze metabole route kunnen verlaagde plasmaconcentraties hebben als ze samen met nevirapine worden gebruikt. De therapeutische effectiviteit van door P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen dient dan ook nauwkeurig in de gaten te worden gehouden wanneer deze samen met nevirapine worden gegeven.

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

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

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
<b>ANTI-INFECTIE MIDDELEN</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 dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Nevirapine en emtricitabine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.
abacavir	In humane lever microsomen remde abacavir geen cytochroom P450 isovormen.	Nevirapine en abacavir kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, hetgeen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C <sub>min</sub> NV Stavudine C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met stavudine.

	Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.
Zidovudine 100- 200 mg driemaal daags	Zidovudine $\downarrow$ AUC 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine $C_{\min}$ NV Zidovudine $C_{\max}$ $\downarrow$ 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 is vaak geassocieerd met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken en met name pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen of patiënten met een beperkte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie, een toegenomen risico op granulocytopenie. In dergelijke patiënten dienen hematologische parameters zorgvuldig gecontroleerd te worden.
<b>NNRTI's</b>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC $\downarrow$ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,88 (0,77-1,01)	Het gelijktijdig gebruik van efavirenz en nevirapine wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) vanwege extra toxiciteit en omdat deze combinatie niet leidt tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (voor resultaten van de 2NN studie uitgevoerd met het product, zie rubriek 5.1 nevirapine formuleringen met onmiddellijke afgifte)
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine met nevirapine kan een significante afname veroorzaken in de plasma concentraties van etravirine en het verlies van therapeutisch effect van etravirine.	Het gelijktijdig gebruik van nevirapine met NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interacties zijn niet onderzocht.	Het gelijktijdig gebruik van nevirapine met NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>PI's</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	Atazanavir/r 300/100mg: Atazanavir/r AUC $\downarrow$ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r $C_{\max}$ $\downarrow$ 0,72 (0,60-0,86)  Atazanavir/r 400/100mg Atazanavir AUC $\downarrow$ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r $C_{\min}$ $\downarrow$ 0,41 (0,27-0,60)	

	<p>Atazanavir/r <math>C_{\max}</math> ↔ 1,02 (0,85–1,24)</p> <p>(vergeleken met 300/100mg zonder nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\min}</math> ↑ 1,32 (1,22–1,43)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\max}</math> ↑ 1,17 (1,09–1,25)</p>	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57)</p> <p>Darunavir <math>C_{\min}</math> ↔ 1,02 (0,79–1,32)</p> <p>Darunavir <math>C_{\max}</math> ↑ 1,40 (1,14–1,73)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\min}</math> ↑ 1,47 (1,20–1,82)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\max}</math> ↑ 1,18 (1,02–1,37)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80)</p> <p>Amprenavir <math>C_{\min}</math> ↓ 0,65 (0,49–0,85)</p> <p>Amprenavir <math>C_{\max}</math> ↓ 0,75 (0,63–0,89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\min}</math> ↑ 1,34 (1,21–1,49)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\max}</math> ↑ 1,25 (1,14–1,37)</p>	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Nevirapine Viatris te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03)</p> <p>Amprenavir <math>C_{\min}</math> ↓ 0,81 (0,69–0,96)</p> <p>Amprenavir <math>C_{\max}</math> ↔ 0,97 (0,85–1,10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\min}</math> ↑ 1,22 (1,10–1,35)</p> <p>Nevirapine <math>C_{\max}</math> ↑ 1,13 (1,03–1,24)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<p>Volwassen patiënten:</p> <p>Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98)</p> <p>Lopinavir <math>C_{\min}</math> ↓ 0,54 (0,28–0,74)</p> <p>Lopinavir <math>C_{\max}</math> ↓ 0,81 (0,62–0,95)</p>	Bij combinatie met nevirapine wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van nevirapine aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m <sup>2</sup>	<p>Pediatrische patiënten:</p>	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m <sup>2</sup> tweemaal

<p>tweemaal daags</p>	<p>Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)          Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82)          Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	<p>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.</p>
<p>Ritonavir 600 mg tweemaal daags</p>	<p>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)</p> <p>Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.</p>
<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags</p>	<p>Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd.</p> <p>De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C<sub>min</sub> zien.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.</p>
<p><b>ENTREEREMMERS</b></p>		
<p>Enfuvirtide</p>	<p>Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met nevirapine.</p>
<p>Maraviroc 300 mg Eenmaal daags</p>	<p>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)</p> <p>vergeleken met historische controlegegevens</p> <p>Nevirapine concentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met nevirapine.</p>

<b>INTEGRASEREMMERS</b>		
Elvitegravir/cobicistat	Interacties zijn niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt significant leverenzymen en ook andere metabole wegen. Daarom zal gelijktijdige toediening waarschijnlijk leiden tot verminderde plasma niveaus van cobicistat en nevirapine.	Gelijktijdig gebruik van nevirapine en elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met nevirapine.
<b>ANTIBIOTICA</b>		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	<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)            Metaboliet 14-OH claritromycine            C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49)            Metaboliet 14-OH claritromycine            C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,26            Nevirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,28            Nevirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,24</p> <p>vergeleken met historische controlegegevens.</p>	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium avium</i> 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.
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	<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-O-desacetyl rifabutine            AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)            Metaboliet 25-O-desacetyl rifabutine            C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74)            Metaboliet 25-O-desacetyl rifabutine            C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de</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. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutine-blootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinotoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.

	schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd	
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	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.	Combinatie van nevirapine en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een nevirapine-bevattende hiv therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.
<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 waarbij 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 dosisverhoging 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 VOOR CHRONISCHE HEPATITIS B EN C</b>		
Adefovir	Resultaten van in vitro studies toonden een zwak antagonisme van nevirapine door adefovir (zie rubriek 5.1). Dit is niet bevestigd in klinische onderzoeken en verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht.  Adefovir had geen effect op een van de bekende CYP	Adefovir en nevirapine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.

	<p>isovormen waarvan betrokkenheid bekend is in het humane metabolisme en wordt uitgescheiden via de nieren.</p> <p>Geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie wordt verwacht.</p>	
Entecavir	<p>Entecavir is geen substraat, inducer of remmer van cytochroom P450 (CYP450) enzymen. Door de metabole weg van entecavir wordt er geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.</p>	<p>Entecavir en nevirapine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.</p>
Interferonen (gepegyleerd interferonen alfa 2a en alfa 2b)	<p>Interferonen hebben geen bekend effect op CYP3A4 of 2D6. Geen klinisch relevant geneesmiddelen interactie wordt verwacht.</p>	<p>Interferonen en nevirapine kunnen gelijktijdig toegediend worden zonder dosisaanpassing.</p>
Ribavirine	<p>Resultaten van in vitro studies toonden een zwak antagonisme voor nevirapine door ribavirine (zie rubriek 5.1). Dit is niet bevestigd door klinisch onderzoek en verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remt geen cytochroom P450 enzymen en er is geen bewijs van toxiciteit studies dat ribavirine leverenzymen induceert. Geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie wordt verwacht.</p>	<p>Ribavirine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.</p>
Telbivudine	<p>Telbivudine is geen substraat, inducer of remmer van het cytochroom P450 (CYP 450) enzym systeem. Gezien de metabole weg van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.</p>	<p>Telbivudine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.</p>
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidine	<p>Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen.</p> <p>Nevirapine <math>C_{min}</math> ↑ 1,07</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met nevirapine.</p>
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
Warfarine	<p>De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.</p>	<p>Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.</p>

<b>ANTICONCEPTIVA</b>		
Depomedroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔  Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van nevirapine veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en nevirapine gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C <sub>min</sub> NV EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Orale hormonale anticonceptiva dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die nevirapine gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met nevirapine zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C <sub>min</sub> NV NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
<b>ANALGESICA/OPIOIDEN</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 onderhouds- behandeling krijgen met methadon en met nevirapine-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. De methadondosis dient zo nodig 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 en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die sintjanskruid bevatten dienen niet met nevirapine te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de 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 inducerende 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 erythromycine remden de vorming van deze metabolieten significant.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen 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 voertuigen of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid zijn, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen zoals besturen van voertuigen of het bedienen van machines, te vermijden.

### 4.8 Bijwerkingen

#### Overzicht van het veiligheidsprofiel

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

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

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van nevirapine tabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiedata van bijwerkingen waargenomen bij groepen van de klinische studie 1100.1486 met 1068 patiënten die blootgesteld zijn aan nevirapine in combinatie met tenofovir/emtricitabine met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte (gewenningsfase, tabel 1) en nevirapine tabletten met verlengde afgifte (gerandomiseerde fase/onderhoudsfase, tabel 2).

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

<b>Tabel 1: Gewenningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte</b>	
<i>Bloed en lymfestelsel aandoeningen</i>	
Soms	granulocytopenie
Zelden	anemie
<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria), geneesmiddelenhuiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid, diarree
Soms	braken
<i>Lever- en galblaasaandoeningen</i>	
Soms	geelzucht, snel optredende, fulminante hepatitis (kan dodelijk zijn)
Zelden	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit) (0,09 %)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	huiduitslag (6,7 %)
Soms	Stevens-Johnson Syndroom/toxische epidermale necrolyse (die dodelijk kan zijn) (0,2 %), angio-oedeem, urticaria
<i>Skeletspier- en bindweefselaandoeningen</i>	
Soms	artralgie, myalgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	vermoeidheid, pyrexie
<i>Onderzoeken</i>	
Soms	Afwijkende leverfunctietesten (verhoogd alanine aminotransferase; verhoogde transaminases; verhoogd aspartate aminotransferase; verhoogd

	gamma-glutamyltransferase; verhoogde leverenzymen; hypertransaminasiëmie), verminderd fosfor in het bloed, verhoogde bloeddruk
--	--

<b>Tabel 2: Onderhoudsfase van nevirapine tabletten met verlengde afgifte</b>	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms	anemie, granulocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria), geneesmiddelenhuiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree
<i>Lever- en galblaasaandoeningen</i>	
Vaak	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit (1,6 %))
Soms	Geelzucht, snel optredende, fulminante hepatitis (kan dodelijk zijn)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	huiduitslag (5,7 %)
Soms	Stevens-Johnson Syndroom/toxische epidermale necrolyse (die dodelijk kan zijn) (0,6 %), angio-oedeem, urticaria

<i>Skeletspier- en bindweefselaandoeningen</i>	
Soms	artralgie, myalgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	vermoeidheid
Soms	pyrexie
<i>Onderzoeken</i>	
Vaak	afwijkende lever functie testen (verhoogde alanine aminotransferase; verhoogde transaminases; verhoogde aspartate aminotransferase; verhoogde gamma-glutamyltransferase; verhoogde leverenzymen; hypertransaminasiëmie), verlaagd fosfor in het bloed, verhoogde bloeddruk

#### Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

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

Overeenkomstig werd, omdat anemie, granulocytopenie, anafylactische reactie, geelzucht, Stevens-Johnsons Syndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn), angio-oedeem, verminderde fosforwaarden in het bloed en verhoogde bloeddruk niet werden gezien in de onderhoudsfase met nevirapine tabletten met verlengde afgifte in studie 1100.1486 werd de frequentie categorie geschat op basis van een statistische berekening gebaseerd op het aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine tabletten met verlengde afgifte in de onderhoudsfase van de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n= 505).

#### *Metabole parameters*

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

Antiretrovirale combinatietherapie werd geassocieerd met metabole stoornissen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insuline resistentie, hyperglycemie 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 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.

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

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

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag. De huiduitslag bestaat gewoonlijk uit 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. Huiduitslag vindt geïsoleerd plaats of treedt op bij een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekenmerkt door huiduitslag gepaard gaande met constitutionele symptomen als koorts, artralgie/gewrichtspijn, myalgie/spierpijn, lymfadenopathie plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale dysfunctie.

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 huiduitslag trad op in de eerste 6 weken van de behandeling; enkele patiënten met ernstige huiduitslag moesten in het ziekenhuis opgenomen worden waarvan er één een chirurgische ingreep moest ondergaan (zie rubriek 4.4).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen antiretrovirale naïeve patiënten een gewinningsdosis van eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte gedurende 14 dagen (n=1068) en werden daarna gerandomiseerd om ofwel tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte te krijgen ofwel 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Veiligheidsgegevens bestonden uit alle patiëntavisites tot het tijdstip waarop de laatste patiënt de 144 weken in de studie bereikte. Dit bestond ook uit veiligheidsgegevens voor de patiëntavisites in de post-week 144 open label verlenging (waarin patiënten van beide behandelingsgroepen die de 144 week geblindeerde fase afgerond hadden konden meedoen). Ernstige of levensbedreigende huiduitslag die gerelateerd wordt geacht aan behandeling met nevirapine vond plaats bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewinningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte, ernstige huiduitslag vond plaats in 1,4% en 0,2% van de patiënten op de nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en op de nevirapine tabletten met verlengde afgifte respectievelijk tijdens randomisatiefase. Er werden geen levensbedreigende (Graad 4) huiduitslag gebeurtenissen die gerelateerd worden geacht aan nevirapine behandeling gemeld tijdens de randomisatiefase van deze studie. Zes gevallen van Stevens-Johnson Syndroom werden gemeld in de studie; op één na vonden alle plaats binnen de eerste 30 dagen van de nevirapine behandeling.

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

### *Lever en gal*

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

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen behandeling-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte gedurende 14 dagen en werden daarna gerandomiseerd om ofwel tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte te ontvangen ofwel eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte. Alle patiënten ontvingen tenofovir + emtricitabine als achtergrond behandeling. Patiënten werden toegelaten met CD4 aantallen <250 cellen/mm<sup>3</sup> voor vrouwen en <400 cellen/mm<sup>3</sup> voor mannen. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld in deze studie. De veiligheidsgegevens bestaan uit alle patiëntenvisites tot het tijdstip waarop de laatste patiënt volledig studieweek 144 voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte gewenningsfase was 0,5%. Na de gewenningsfase was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,8% in de nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte groep en 1,6% in de nevirapine tabletten met verlengde afgifte groep. In het algemeen, was er een vergelijkbare incidentie van symptomatische leveraandoeningen tussen mannen en vrouwen die meededen aan VERxVE.

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

### Pediatrische patiënten

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

Granulocytopenie werd bij kinderen vaker gezien. In een openlabel klinische studie (ACTG 180) trad geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie op bij 5/37 (13,5%) van de patiënten. In ACTG 245, een dubbelblinde placebogecontroleerd onderzoek, was de frequentie van ernstige geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie 5/305 (1,6%). Op zichzelf staande gevallen van het Stevens-Johnson syndroom of het Stevens-Johnson/toxische epidermale necrolyse transitie syndroom zijn bij deze populatie gerapporteerd.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

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

### Pediatrische patiënten

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

### Resistentie

Hiv-1-isolaten met een verminderde (100-250-voudige) gevoeligheid voor nevirapine overleven in cellijnen. Genotypische analyse toonde Y181C en/of V106A mutaties aan in het hiv-1 RT gen, afhankelijk van de virusstam en de gebruikte cellijn. De tijdsduur voor het ontstaan van 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, F227L en M230L.

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

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

### Kruisresistentie

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

Kruisresistentie tegen 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 protease remmers, hiv integrase remmers of hiv entree remmers 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 werkzaamheid en veiligheid

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

#### Klinische studies met tabletten met verlengde afgifte

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

#### *Therapie-naïeve patiënten*



VERxVE (studie 1100.1486) is een fase 3 studie waarbij behandeling-naïeve patiënten eenmaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte kregen of eenmaal daags 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte. Alle patiënten ontvingen tenofovir + emtricitabine als achtergrond behandeling. Randomisatie werd gestratificeerd door screening van het hiv-1 RNA niveau (<100.000 kopieën/ml en >100.000 kopieën/ml). Geselecteerde demografische en baseline ziektekenmerken worden getoond in Tabel 1.

**Tabel 1: Demografische en baseline eigenschappen van studie 1100.1486**

	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte	Nevirapine tabletten met verlengde afgifte
	n=508*	n=505
<b>Geslacht</b>		
- Mannelijk	85%	85%
- Vrouwelijk	15%	15%
<b>Ras</b>		
- Blank	74%	77%
- Negroïde	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Anders**	1%	2%
<b>Regio</b>		
- Noord-Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latijns-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
<b>Baseline Plasma hiv-1 RNA (log<sub>10</sub> kopieën/ml)</b>		
- Gemiddeld (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100,000	66%	67%
- >100,000	34%	33%
<b>Baseline CD4 aantal (cellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Gemiddeld (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>Hiv-1 subtype</b>		
- B	71%	75%
- Niet-B	29%	24%

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

\*\* Waaronder Amerikaanse Indianen/Alaska inwoners en inwoners van Hawaï/Pacific eilanden.

Tabel 2 beschrijft de resultaten van week 48 in de VERxVE studie (1100.1486). Deze resultaten bevatten alle patiënten die werden gerandomiseerd na de 14 dagen gewinningsfase met nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en die ten minste 1 dosis geblindeerd geneesmiddel kregen.

**Tabel 2: Resultaten van week 48 in studie 1100.1486\***

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

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

\*\* Waaronder verloren tijdens de follow-up, teruggetrokken consent, niet-compliant, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en andere.

Bij week 48 was de gemiddelde verandering van baseline in CD4 cel aantal 184 cellen/mm<sup>3</sup> en 197 cellen/mm<sup>3</sup> voor de groepen die nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte en nevirapine met verlengde afgifte kregen respectievelijk.

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

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

	Aantal response/totaal aantal (%)		Verskil in % (95% BI)
	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte	Nevirapine tabletten met verlengde afgifte	
<b>Baseline hiv-1 viral load stratum (kopieën/ml)</b>			
- ≤ 100,000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7; 12,6)
- >100,000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6; 11,1)
<b>Totaal</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1; 10,0)**</b>

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

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

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

*Lipiden, veranderingen van baseline*

Veranderingen van baseline lipiden tijdens vasten worden getoond in Tabel 4.

**Tabel 4: Samenvatting van lipiden laboratoriumwaarden bij baseline (screening) en week 48 van studie 1100.1486**

	Nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte			Nevirapine tabletten met verlengde afgifte		
	Baseline (gemiddeld) (n=503)	Week 48 (gemiddeld) (n=407)	Percentage verandering* (n=406)	Baseline (gemiddeld) (n=505)	Week 48 (gemiddeld) (n=419)	Percentage verandering* (n=419)
<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>98,8</b>	<b>110,0</b>	<b>+9</b>	<b>98,3</b>	<b>109,5</b>	<b>+7</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	<b>38,8</b>	<b>52,2</b>	<b>+32</b>	<b>39,0</b>	<b>50,0</b>	<b>+27</b>
<b>Totaal cholesterol (mg/dL)</b>	<b>163,8</b>	<b>186,5</b>	<b>+13</b>	<b>163,2</b>	<b>183,8</b>	<b>+11</b>
<b>Totaal cholesterol/HDL</b>	<b>4,4</b>	<b>3,8</b>	<b>-14</b>	<b>4,4</b>	<b>3,9</b>	<b>-12</b>
<b>Triglyceriden (mg/dL)</b>	<b>131,2</b>	<b>124,5</b>	<b>-9</b>	<b>132,8</b>	<b>127,5</b>	<b>-7</b>

\*Percentage wijziging is de mediaan van wijzigingen binnen een patiënt vanaf baseline bij patiënten met zowel baseline- als week 48-waarden en is niet gewoon het verschil tussen de baseline- en week 48-gemiddelden, respectievelijk.

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

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

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

Pediatrische 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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over uitwisselbaarheid van 400 mg tabletten met verlengde afgifte en 100 mg tabletten met verlengde afgifte.

### Absorptie

De farmacokinetiek van nevirapine is onderzocht in een enkelvoudige- dosisstudie (studie 1100.1485) met nevirapine tabletten met verlengde afgifte bij 17 gezonde vrijwilligers. De relatieve biologische beschikbaarheid van nevirapine wanneer toegediend als een tablet nevirapine met verlengde afgifte van 400 mg, relatief tot twee tabletten nevirapine met onmiddellijke afgifte van 200 mg, is ongeveer 75%. De gemiddelde plasma piekconcentratie van nevirapine was 2060 ng/ml gemeten bij een gemiddelde van 24,5 uur na toediening van nevirapine tabletten met verlengde afgifte van 400 mg.

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

Wanneer nevirapine tabletten met verlengde afgifte toegediend werden met een maaltijd die veel vet bevat waren de nevirapine  $AUC_{0-24,ss}$  en  $C_{min,ss}$  ongeveer 94% en 98% respectievelijk van de  $AUC_{0-24,ss}$  en  $C_{min,ss}$ , gemeten wanneer de patiënten tweemaal daags 200 mg nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte toegediend kregen. Het verschil in de farmacokinetiek van nevirapine geobserveerd wanneer nevirapine tabletten met verlengde afgifte toegediend werden onder nuchtere en gevoede omstandigheden wordt niet beschouwd als klinisch relevant. Nevirapine Viatris tabletten met verlengde afgifte kunnen worden ingenomen met en zonder voedsel.

Sommige patiënten hebben gemeld dat ze restanten terugvonden in de ontlasting die kunnen lijken op hele tabletten. Gebaseerd op de beschikbare gegevens tot nu toe, is nog niet gebleken dat dit de therapeutische response beïnvloedt. Wanneer patiënten dit soort gevallen melden, dienen zij gerustgesteld te worden dat dit geen invloed heeft op de therapeutische response.

### 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, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 microg/ml. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht ( $n = 6$ ) bedroegen 45 % ( $\pm 5$  %) van de concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

### Biotransformatie en eliminatie

*In vivo* onderzoeken bij mensen en *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine intensief gebiotransformeerd wordt via cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A familie, hoewel andere iso-enzymen een

secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/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 ± 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 glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel (< 5 %) van de radioactiviteit in de urine (< 3 % van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

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

#### Speciale groepen:

##### Renale beperking

De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met onmiddellijke afgifte is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), matige ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) of ernstige renale disfunctie ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5 % afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxy-metabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapine behandeling met een extra dosering van 200 mg nevirapine 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 pediatrie patiënten met nier disfunctie die dialyse ondergaan wordt aanbevolen dat patiënten na elke dialyse behandeling een extra dosis nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met onmiddellijke afgifte krijgen die overeenkomt met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met onmiddellijke afgifte. Dit zal helpen de effecten van dialyse op de klaring van nevirapine te compenseren. Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met nier disfunctie en nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte dienen gebruikt te worden.

##### Leverbeperking:

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

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

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

mediane duur van de therapie van 3,4 jaar. De meervoudige doses farmacokinetiek van nevirapine en de vijf oxidatieve metabolieten werd niet gewijzigd.

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

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg 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). Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met lever dysfunctie en nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte dienen gebruikt te worden.

### Geslacht

In het multinationale 2NN-onderzoek werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) had effect op de nevirapine-klaring.

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

### Ouderen

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

### Pediatrische patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durende studie bij pediatrische patiënten in Zuid-Afrika met 123 hiv-1 positieve, antiretroviraletherapie-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 nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

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

De farmacokinetiek van nevirapine tabletten met verlengde afgifte is uitgevoerd in studie 1100.1518. 85 patiënten (3 < 18 jaar) ontvingen nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte waarbij de dosis was aangepast aan het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak voor ten minste 18 weken en werden daarna overgeschakeld naar 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 geneesmiddelen voor 10 dagen. De waargenomen geometrische gemiddelde ratios van nevirapine tabletten met verlengde afgifte en nevirapine tabletten met onmiddellijke afgifte waren ongeveer 90% voor  $C_{min,ss}$  en  $AUC_{ss}$  met 90% betrouwbaarheidsintervallen tussen 80% - 125%. De ratio voor  $C_{max,ss}$  was lager en gelijk met een eenmaal daags tablet met verlengde afgifte. Geometrisch gemiddeld steady state plasma dal concentraties van nevirapine tabletten met verlengde afgifte waren 3880 ng/ml, 3310 ng/ml en 5350 ng/ml in de leeftijdsgroepen 3 < 6 jaar, 6 < 12 jaar en 12 < 18 jaar respectievelijk. In het algemeen, was de blootstelling van kinderen gelijk aan die waargenomen bij volwassenen die nevirapine tabletten met verlengde afgifte kregen in studie 1100.1486.

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de niet-klinische gegevens, gebaseerd op de conventionele onderzoeken op veiligheid, farmacologie, herhaalde dosis-toxiciteit en genotoxiciteit komen geen speciale risico's naar voren voor mensen anders dan degenen die zijn gezien in de klinische onderzoeken. In carcinogeniteitsstudies induceert nevirapine levertumoren bij ratten en muizen. Deze bevindingen houden hoogstwaarschijnlijk verband met het feit dat nevirapine een sterke leverenzyminductor is, en zijn niet te wijten aan een genotoxisch effect.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat  
Hypromellose 2910 E4M  
Natriumstearyl fumarate

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE fles: houdbaarheid na opening: 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/Aluminium blisterverpakking: 14, 30, 30 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 60, 90, 100 en 120 tabletten met verlengde afgifte.

Witte HDPE fles met een witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) draaidop met aluminium inductie sluiting en absorberend katoen met 30, 90, 250 of 500 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Viatris Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

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

RVG 114879

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 augustus 2016

Datum van laatste verlenging: 12 juni 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 6.3: 1 juni 2024.