

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine AmaroX 400 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg nevirapine (als anhydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke tablet bevat 375 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, ovale biconvexe tabletten van ca. 19,2 x 9,3 mm met de opdruk "H" op de ene kant en "N1" op de andere kant. De tablet met verlengde afgifte mag niet worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Tabletten met verlengde afgifte zijn niet geschikt voor de 14-daagse gewenningsperiode voor patiënten die met nevirapine starten.

Voor deze periode dienen andere toedieningsvormen van nevirapine gebruikt te worden, zoals tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik (zie rubriek 4.2).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nevirapine AmaroX dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-geïnfecteerde patiënten.

Dosering

Volwassenen

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

Patiënten die op dit moment tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte innemen:

Patiënten die reeds tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen innemen, kunnen overstappen op eenmaal per dag één Nevirapine AmaroX 400 mg tablet

met verlengde afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen zonder een gewenningsperiode van nevirapine met directe afgifte.

Nevirapine AmaroX dient met ten minste twee antiretrovirale middelen te worden gecombineerd. Bij gelijktijdig toegediende geneesmiddelen dient de aanbevolen dosering van de fabrikant te worden gevolgd.

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

Pediatische patiënten

Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten

Op grond van de doseringsaanbevelingen voor pediatische patiënten mogen Nevirapine AmaroX 400 mg tabletten met verlengde afgifte ook worden ingenomen door kinderen volgens het doseringsschema van volwassenen indien zij

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

Voor pediatische patiënten van 3 jaar en ouder moeten andere toedieningsvormen met verlengde afgifte, zoals 50 mg en 100 mg tabletten met verlengde afgifte, op basis van hun beschikbaarheid worden overwogen.

Kinderen jonger dan 3 jaar

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

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

Overwegingen bij de dosisbepaling

Tijdens de behandeling dient de totale dagelijkse dosis van iedere patiënt niet meer dan 400 mg te zijn. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om Nevirapine AmaroX iedere dag zoals voorgeschreven in te nemen.

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode huiduitslag ontwikkelen, dient de behandeling met Nevirapine AmaroX tabletten met verlengde afgifte pas te worden gestart wanneer de huiduitslag is verdwenen. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De gewenningsdosering van eenmaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op een te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden onderzocht.

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

Er zijn bijwerkingen waarvoor de Nevirapine AmaroX behandeling moet worden onderbroken (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

Nevirapine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een milde tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 en 5.2). Nevirapinetabletten met verlengde afgifte zijn niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en nevirapine met directe afgifte zal moeten worden gebruikt.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Herbehandeling van patiënten bij wie de behandeling definitief gestaakt moest worden vanwege ernstige huiduitslag, huiduitslag in combinatie met constitutionele symptomen, een overgevoeligheidsreactie klinische hepatitis door het gebruik van nevirapine.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) of met een ASAT- of ALAT-baseline > 5 maal ULN (bovengrens van de normaalwaarde), totdat de ASAT/ALAT-baseline is gestabiliseerd tot < 5 maal ULN.

Herbehandeling van patiënten bij wie de ASAT- of ALAT-waarden > 5 maal ULN tijdens de voorgaande behandeling met nevirapine en bij wie opnieuw leverfunctieafwijkingen optraden kort na nieuwe toediening van nevirapine (zie rubriek 4.4).

Een 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 AmaroX dient alleen te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1).

Nevirapine AmaroX dient niet gebruikt te worden als enig actief antiretroviraal middel, omdat monotherapie met slechts één antiretroviraal middel heeft uitgewezen dat dit resulteert in virale resistentie.

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een cruciale periode waarin patiënten nauwkeurig moeten worden gecontroleerd om eventuele ernstige en levensbedreigende huidreacties (zoals gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis /nierfalen op te merken. Het grootste risico op lever- en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie.

Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en moeten er regelmatige controles blijven plaatsvinden. Het vrouwelijke geslacht en een hoger aantal CD4-cellen ($> 250/\text{mm}^3$ bij volwassen vrouwen en $> 400/\text{mm}^3$ bij volwassen mannen) bij aanvang van de behandeling met nevirapine houden verband met een hoger risico op het ontwikkelen van hepatische bijwerkingen als de patiënt detecteerbaar HIV-1 RNA in plasma heeft, oftewel een concentratie van ≥ 50 kopieën/ml bij aanvang van de behandeling. Aangezien ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit is waargenomen bij gecontroleerde en ongecontroleerde onderzoeken bij met name patiënten met een virale lading HIV-1 in plasma van 50 kopieën/ml of hoger, mag nevirapine niet worden gebruikt door volwassen vrouwen met een totaal aantal CD4-cellen hoger dan $250 \text{ cellen}/\text{mm}^3$ of bij volwassen mannen met een totaal aantal CD4-cellen hoger dan $400 \text{ cellen}/\text{mm}^3$, met detecteerbaar HIV-1 RNA in plasma, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. In sommige gevallen trad progressie van de leveraandoening op, ondanks dat de behandeling werd gestaakt. Patiënten die tekenen of symptomen van hepatitis, een ernstige huidreactie of een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen, moeten stoppen met het gebruik van nevirapine en moeten onmiddellijk medisch advies vragen. Er mag niet opnieuw met een behandeling met nevirapine worden gestart na een ernstige lever-, huid- of overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.3).

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

Huidreacties

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

Een toediening van een hogere dosering Nevirapine dan de aanbevolen dosering kan leiden tot een hogere frequentie van huidreacties en ernstigere huidreacties, zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.

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

Een gelijktijdig gebruik van prednison (40 mg/dag met nevirapine met directe afgifte gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling) leidt niet tot een verminderde incidentie van nevirapinegerelateerde huiduitslag 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 behandeling met nevirapine.

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 of zij een therapie met of zonder nevirapine volgen.

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 meeste vormen van nevirapinegerelateerde huiduitslag treden in de eerste 6 weken van de behandeling op. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het verschijnen van huiduitslag.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld dat zij de behandeling met Nevirapine AmaroX tabletten met verlengde afgifte pas mogen hervatten wanneer de huiduitslag, die gedurende de 14-daagse gewenningsperiode van nevirapine met directe afgifte is opgetreden, is verdwenen. De startdosering van eenmaal daags 200 mg nevirapine met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op een te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet er een alternatieve behandeling worden onderzocht.

Patiënten bij wie ernstige huiduitslag of huiduitslag in combinatie met constitutionele symptomen optreedt, zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn of algehele malaise, moeten stoppen met het gebruik van het geneesmiddel en onmiddellijk medisch advies vragen. Deze patiënten mogen niet opnieuw beginnen met het gebruik van nevirapine.

Als patiënten vermoedelijk nevirapinegerelateerde huiduitslag vertonen, dienen er leverfunctieonderzoeken te worden uitgevoerd.

Patiënten met een gemiddelde tot ernstige verhoging (ASAT of ALAT > 5 ULN) dienen definitief te stoppen met nevirapine.

Als er een overgevoeligheidsreactie optreedt, gekenmerkt door huiduitslag in combinatie met constitutionele symptomen, zoals koorts, artralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en nierinsufficiëntie, moet er definitief met nevirapine worden gestopt en mag dit middel niet meer opnieuw worden gebruikt (zie rubriek 4.3.)

Hepatische reacties

Bij patiënten die worden behandeld met nevirapine is ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit voorgekomen, met inbegrip van fatale levernecrose. 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 het risico na deze periode bestaan; gedurende de behandeling dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd.

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

Een verhoogde ASAT- of ALAT-spiegel > 2,5 ULN en/of een gelijktijdige infectie met hepatitis B en/of C bij aanvang van de antiretrovirale therapie houdt verband met een hoger risico op hepatische bijwerkingen gedurende de antiretrovirale behandeling in het algemeen, inclusief een behandeling met geneesmiddelen die nevirapine bevatten.

Het vrouwelijke geslacht en een hoog aantal CD4-cellen bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld, worden in verband gebracht met een verhoogd risico op hepatische bijwerkingen. Bij een retrospectieve analyse van samengevoegde klinische onderzoeken met nevirapinetabletten met directe afgifte hadden vrouwen een drie keer zo hoog risico dan mannen op symptomatische leverbijwerkingen (5,8% vs. 2,2%) (vaak gerelateerd aan huiduitslag) en zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die nog niet eerder waren behandeld met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma en een hoger aantal CD4-cellen bij aanvang van de nevirapinetherapie hadden een groter risico op symptomatische leverbijwerkingen door het gebruik van nevirapine.

Bij voornamelijk patiënten met een virale lading HIV-1 in plasma van 50 kopieën/ml of hoger hadden vrouwen met een totaal aantal CD4-cellen > 250 cellen/mm³ een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische leverbijwerkingen in vergelijking met vrouwen met een totaal aantal CD4-cellen < 250 cellen/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma en een totaal aantal CD4-cellen > 400 cellen/mm³ (6,3% vs. 1,2% bij mannen met een totaal aantal CD4-cellen < 400 cellen/mm³). Dit verhoogde risico op toxiciteit op basis van CD4-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare virale lading in het plasma (< 50 kopieën/ml).

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

Leverfunctiecontrole

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

Er zijn afwijkingen bij de leverfunctieonderzoeken gemeld tijdens gebruik van nevirapine, waarvan sommige in de eerste weken van de behandeling.

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

De leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken te worden gecontroleerd. In de 3^e maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook moet de leverfunctie worden gecontroleerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

Voor patiënten die overstappen van tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte op eenmaal per dag Nevirapine AmaroX met verlengde afgifte hoeft het controleschema niet te worden veranderd.

Indien ASAT of ALAT $\geq 2,5$ ULN voor of tijdens de behandeling is, dient de leverfunctie frequenter gecontroleerd te worden tijdens de reguliere bezoeken aan de arts. Nevirapine mag niet toegediend worden aan patiënten met een ASAT of ALAT voor aanvang van de behandeling > 5 ULN; de ASAT-/ALAT-baseline dient eerst te zijn gestabiliseerd tot < 5 ULN (zie rubriek 4.3).

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

Indien ASAT of ALAT tijdens de behandeling stijgt tot > 5 ULN, dient het gebruik van nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen vertoont van hepatitis, huiduitslag, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een verstoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk om nevirapine te

herintroduceren op basis van evaluatie van iedere afzonderlijke patiënt, met een startdosering van eenmaal per dag een 200 mg nevirapinetablet met directe afgifte gedurende 14 dagen, gevolgd door eenmaal per dag een 400 mg Nevirapine AmaroX tablet met verlengde afgifte. In deze gevallen moet de lever vaker worden gecontroleerd. Als de leverfunctie-afwijkingen terugkeren, dient het gebruik van nevirapine definitief te worden gestaakt.

Wanneer er klinische hepatitis ontstaat, gekenmerkt door anorexia, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige afwijkingen bij leverfunctieonderzoeken (behalve GGT)), moet de behandeling met nevirapine definitief worden gestaakt. Nevirapine AmaroX mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten bij wie het definitief staken van de behandeling noodzakelijk was vanwege klinische hepatitis door nevirapine.

Leveraandoeningen

De veiligheid en werkzaamheid van nevirapine bij patiënten met een ernstige onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld. Nevirapine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige hepatische leverfunctiestoornis (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt toegediend aan patiënten met matige leverdisfunctie (Child-Pugh B). Patiënten met chronische hepatitis B of C die met antiretrovirale middelen worden behandeld, lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerking. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C: zie ook de relevante productinformatie van 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

Postexpositieprofylaxe: Ernstige hepatotoxiciteit, inclusief leverfalen waarvoor een transplantatie nodig was, is gemeld bij niet-hiv-geïnfecteerde personen die met nevirapine werden behandeld tijdens postexpositieprofylaxe (PEP), een niet-geregistreerde toepassing. Het gebruik van nevirapine voor PEP, en in het bijzonder met betrekking tot 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 vormen van anticonceptie, met uitzondering van depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA), mogen niet als enig anticonceptiemiddel gebruikt worden door vrouwen die Nevirapine AmaroX gebruiken, aangezien de plasmaconcentraties van deze middelen door nevirapine kunnen afnemen. Daarom, en om het risico op hiv-overdracht te reduceren, worden barrièrevoorbehoedsmiddelen (zoals condooms) aangeraden. Wanneer er een postmenopauzale hormoonbehandeling plaatsvindt tijdens het gebruik van nevirapine, dient het therapeutische effect hiervan gecontroleerd te worden.

Gewicht en metabole parameters:

Tijdens een antiretrovirale behandeling kunnen een gewichtstoename en een verhoogde serumlipiden- en bloedglucosespiegel optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met de ziektebeheersing en de levensstijl. Bij lipiden is er in sommige gevallen bewijs van een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat deze verband houdt met een specifieke behandeling. Raadpleeg de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen voor de controle van de serumlipiden- en bloedglucosespiegel. Lipidestoornissen moeten worden behandeld indien klinisch van toepassing.

Bij klinische onderzoeken is het gebruik van nevirapine geassocieerd met een verhoogd HDL-cholesterol en een algehele

verbetering van de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL-cholesterol. Bij gebrek aan specifieke onderzoeken is de klinische relevantie van deze bevindingen echter niet bekend. Daarnaast is niet uitgewezen dat nevirapine glucosestoornissen veroorzaakt.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoog BMI), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met een gevorderde 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 hiv-geïnfecteerde patiënten die bij aanvang van de antiretrovirale combinatietherapie (CART) een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten met CART waargenomen. Relevante voorbeelden zijn CMV-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumocystis jiroveci. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden gestart. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze bij immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot aanvang van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten met de behandeling optreden.

De beschikbare farmacokinetische gegevens duiden erop dat gelijktijdig gebruik van rifampicine en nevirapine niet aan te bevelen is. Bovendien wordt gelijktijdig gebruik van de volgende middelen met Nevirapine AmaroX afgeraden: 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 gelijktijdig nevirapine en zidovudine gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen en patiënten met een slechte beenmergreserve (vooral patiënten met een gevorderde hiv-infectie). De hematologische waarden van dergelijke patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Lactose: Nevirapine AmaroX tabletten met verlengde afgifte bevatten 375 mg lactose per maximale aanbevolen dagelijkse dosis.

Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening, zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Enkele patiënten die andere toedieningsvormen van nevirapine met verlengde afgifte gebruiken, hebben gemeld dat zij restanten van de tabletten in hun ontlasting hebben gevonden, die soms op een intacte tablet leken. De beschikbare gegevens wijzen erop dat dit geen effect heeft op de therapeutische respons van deze toedieningsvormen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende gegevens werden verkregen met behulp van nevirapinetabletten met directe afgifte; de gegevens gelden echter naar alle waarschijnlijkheid voor alle toedieningsvormen.

Nevirapine is een inductor van CYP3A en mogelijk CYP2B6, waarbij de maximale inductie 2-4 weken na aanvang van de therapie met meervoudige doses optreedt.

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

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

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

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTI-INFECTIEUZE MIDDELEN		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
NRTI's		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450-enzymen.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met emtricitabine.
Abacavir	Bij humane levermicrosomen had abacavir geen remmende werking op isovormen van cytochroom P450.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met abacavir.
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 AmaroX wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Het tenofovirgehalte in plasma blijft onveranderd wanneer dit middel samen met nevirapine wordt toegediend. Het nevirapinegehalte verandert niet wanneer dit middel samen met tenofovir wordt toegediend.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.
Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C _{min} NV Zidovudine C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: Zidovudine had geen	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met zidovudine.

	effect op de farmacokinetische eigenschappen van nevirapine.	Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die gelijktijdig nevirapine en zidovudine gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen en patiënten met een slechte beenmergreserve (vooral patiënten met een gevorderde hiv-infectie). De hematologische waarden van dergelijke patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
Efiravenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Deze combinatie wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) omdat een gelijktijdige toediening van efavirenz en Nevirapine AmaroX tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met slechts een van de NNRTI's (zie rubriek 5.1 met toedieningsvormen van nevirapine met directe afgifte voor de resultaten van het 2NN-onderzoek).
Etravirine	Het gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan tot een significante daling van de etravirineconcentratie in plasma en tot verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine leiden.	Een gelijktijdige toediening van Nevirapine AmaroX en NNRTI's wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.	Een gelijktijdige toediening van Nevirapine AmaroX en NNRTI's wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).
Proteaseremmers		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en Nevirapine AmaroX gelijktijdig toe te dienen (zie rubriek 4.4).

	<p>1,24) (vergeleken met 300/100mg zonder nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Nevirapine AmaroX 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) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<p><u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Bij gebruik met Nevirapine AmaroX 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. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (orale oplossing) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<p><u>Pediatrische patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags, in te nemen met voedsel, te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met Nevirapine AmaroX wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie een verminderde gevoeligheid

		voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapine: Een gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in het nevirapinegehalte in plasma.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	De weinige gegevens over met ritonavir versterkte saquinavir zachte capsules duiden niet op een klinisch relevante interactie tussen met ritonavir versterkte saquinavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd. De weinige beschikbare gegevens uit een fase IIa-onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten wijzen op een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C _{min} .	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien het metabole reactiepad worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met enfuvirtide.
Maraviroc 300 mg eenmaal daags	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C _{min} NV Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens. Er zijn geen nevirapineconcentraties gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met maraviroc.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/cobicistat	Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Cobicistat, een cytochroom P450-3A-remmer, heeft een significant remmende werking op de leverenzymen en op de andere metabole reactiepaden. Een gelijktijdige toediening van cobicistat en Nevirapine AmaroX zal daarom zeer waarschijnlijk leiden tot veranderde plasmaspiegels.	Een gelijktijdige toediening van Nevirapine AmaroX met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege het metabole reactiepad van	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX

	raltegravir wordt er geen interactie verwacht.	wordt gebruikt in combinatie met raltegravir.
ANTIBIOTICA		
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags	<p>Clarithromycine AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>14-OH-claritromycinemetaboliet AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) 14-OH-claritromycinemetaboliet C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) 14-OH-claritromycinemetaboliet C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,26 Nevirapine C_{min} ↑ 1,28 Nevirapine C_{min} ↑ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	De blootstelling aan claritromycine was significant afgenomen, de blootstelling aan 14-OH-metaboliet was toegenomen. Aangezien het actieve claritromycinemetaboliet een verminderde werking heeft tegen een <i>infectie met Mycobacterium aviumcomplex</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen worden veranderd. Een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine zou in overweging moeten worden genomen. Een nauwkeurige controle op hepatische afwijkingen wordt aanbevolen.
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	<p>Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>25-O-desacetylriofabutinemetaboliet AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) 25-O-desacetylriofabutinemetaboliet C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) 25-O-desacetylriofabutinemetaboliet C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Een klinisch niet-relevante toename van de schijnbare nevirapineklaring (van 9%) is gerapporteerd, vergeleken met historische gegevens.</p>	Er is geen significant effect op de gemiddelde PK-parameters van rifabutine en Nevirapine AmaroX waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met rifabutine. Vanwege de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten echter een grote toename van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een verhoogd risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	<p>Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C_{min} NV Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{min} ↓ 0,50 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	De combinatie van Nevirapine AmaroX met rifampicine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een behandeling met Nevirapine AmaroX krijgen en die ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen een combinatie met rifabutine als alternatief overwegen.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens</p>	Vanwege het risico op een verhoogde blootstelling aan Nevirapine AmaroX is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten de patiënten nauwkeurig worden

	waarbij alleen nevirapine werd toegediend.	gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Intraconazol AUC ↓ 0,39 Intraconazol C _{min} ↓ 0,13 Intraconazol C _{min} ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging van itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} NV Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑ 1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	De combinatie van Nevirapine AmaroX met ketoconazol wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Uit de resultaten van in-vitro-onderzoeken bleek een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir had geen invloed op de gebruikelijke CYP-iso-enzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het middel wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met adefovir.
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-iso-enzymen (CYP450). Als gevolg van het metabole reactiepad van entecavir wordt er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met entecavir.
Interferonen (de gepegyleerde interferonen alfa-2a en alfa-2b)	Interferonen hebben geen bekende invloed op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met interferonen.
Ribavirine	Uit de resultaten van <i>in-vitro</i> onderzoeken bleek een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine (zie rubriek 5.1); klinisch	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met ribavirine.

	<p>onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine heeft geen remmende werking op cytochroom P450-enzymen. Bij toxiciteitsonderzoeken is geen bewijs geleverd dat ribavirine een inductor van leverenzymen is. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.</p>	
Telbivudine	<p>Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van het cytochroom P450-enzymensysteem (CYP450). Vanwege het metabole reactiepad van telbivudine wordt er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met telbivudine.</p>
ANTACIDA		
Cimetidine	<p>Cimetidine: er is geen significant effect op de farmacokinetische parameters van cimetidine waargenomen.</p> <p>Nevirapine C_{min} ↑ 1,07</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met cimetidine.</p>
ANTITROMBOTICA		
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>
ANTICONCEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA) 150 mg, elke 3 maanden	<p>DMPA AUC ↔ DMPA C_{max} ↔ DMPA C_{min} ↔</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C_{min} ↑ 1,20</p>	<p>Een gelijktijdige toediening met Nevirapine had geen effect op de ovulatiesuppressie van DMPA. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Nevirapine AmaroX wordt gebruikt in combinatie met DMPA.</p>
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	<p>EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} NV EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)</p>	<p>Orale hormonale anticonceptiva dienen niet als enige vorm van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die Nevirapine AmaroX gebruiken (zie rubriek 4.4).</p>
Norethisteron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	<p>NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} NV NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)</p>	<p>Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met nevirapine zijn niet vastgesteld met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.</p>

PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
Methadon-dosering voor patiënten	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C _{min} NV Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met Nevirapine AmaroX-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadondosering te worden aangepast.
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Het sint-janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Een kruidenpreparaat met sint-janskruid mag niet gelijktijdig met Nevirapine AmaroX worden toegediend (zie rubriek 4.3.). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dienen de nevirapinespiegel en indien mogelijk de virale lading te worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van sint-janskruid. De dosis Nevirapine AmaroX moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden nadat de behandeling met sint-janskruid is stopgezet.

Overige informatie:

Nevirapinemetabolieten: Onderzoeken met humane levermicrosomen wezen uit dat de vorming van gehydroxyleerde nevirapinemetabolieten niet beïnvloed werd door de aanwezigheid van dapson, rifabutine, rifampicine en trimethoprim/sulfamethoxazol. Ketoconazol en erythromycine remden de vorming van deze 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 vorm van anticonceptie gebruiken, omdat nevirapine de plasmaconcentratie van orale anticonceptiva kan verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

De momenteel beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor foetale/neonatale toxiciteit of toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Er is geen waarneembare teratogeniteit gevonden tijdens reproductie-onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goedgecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een totaal aantal CD4-cellen > 250 cellen/mm³ en detecteerbaar HIV-1 RNA in

het plasma (≥ 50 kopieën/ml), dient daarmee rekening te worden gehouden bij het bepalen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij al eerder behandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare virale lading (< 50 kopieën/ml HIV-1 in plasma) en een totaal aantal CD4-cellen > 250 cellen/mm³ hadden, ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervertegenwoordigd.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Bij reproductietoxicologie-onderzoeken werden bij ratten aanwijzingen van een verstoring van de fertiliteit gevonden.

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

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat zij bijwerkingen zoals vermoeidheid kunnen ervaren tijdens de behandeling met nevirapine. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid raken dienen zij potentieel gevaarlijke taken, zoals autorijden of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen in relatie tot de behandeling met nevirapine met verlengde afgifte bij niet eerder behandelde patiënten (waaronder de gewenningsfase met directe afgifte) bij klinisch onderzoek 1100.1486 (VERxVE) waren huiduitslag, misselijkheid, afwijkende leverfunctietest, hoofdpijn, vermoeidheid, hepatitis, buikpijn, diarree en koorts. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen van nevirapinetabletten met verlengde afgifte gemeld die niet eerder zijn vastgesteld bij nevirapinetabletten met directe afgifte en nevirapinesuspensie voor oraal gebruik.

Uit onderzoek na registratie van nevirapine blijken de meest ernstige bijwerkingen van nevirapine: het Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse, ernstige hepatitis/leverfalen, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, gekenmerkt 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 nevirapinetabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen die zijn waargenomen in de groepen van klinisch onderzoek 1100.1486, waarbij 1.068 patiënten blootgesteld werden aan nevirapine met een achtergrond van tenofovir/emtricitabine; het betreft de groepen van nevirapine met directe afgifte (gewenningsfase, tabel 1) en van nevirapine met verlengde afgifte (randomisatiefase/onderhoudsfase, tabel 2).

De frequentie is gebaseerd op de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms granulocytopenie

Zelden anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms overgevoelighedsreactie (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria)
geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylacische reactie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak buikpijn, misselijkheid, diarree
Soms braken

Lever- en galaandoeningen

Soms geelzucht, snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)
Zelden hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (0,09%)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak huiduitslag (6,7%)
Soms Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse (kan dodelijk zijn)
(0,2%), angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak vermoeidheid, pyrexie

Onderzoeken

Soms afwijkende leverfunctietesten (verhoogde alanineaminotransferasen; verhoogde transaminasen;
verhoogde asparaat-aminotransferase; verhoogd; gamma-glutamyltransferase;
verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd,
bloeddruk verhoogd

Tabel 2: Onderhoudsfase met nevirapine met verlengde afgifte

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms anemie, granulocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms overgevoelighedsreactie (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticarie)
met eosinofilie en systemische symptomen, anafylacische reactie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak buikpijn, misselijkheid, braken, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,6%)
Soms geelzucht, snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak huiduitslag (5,7%)
Soms Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse (kan dodelijk zijn)

(0,6%), angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak vermoedheid

Soms pyrexie

Onderzoeken

Vaak afwijkingen bij leverfunctieonderzoeken (verhoogde alanineaminotransferasen; verhoogde transaminasen;

verhoogde asparaataminotransferasen; verhoogde gamma-glutamyltransferasen; verhoogde leverenzymen,; hypertransaminasemie), verlaagd fosforgehalte in het bloed, verhoogde bloeddruk

Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens andere nevirapine-onderzoeken of tijdens onderzoek na registratie, maar zijn niet waargenomen tijdens het gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoek 1100.1486.

Omdat granulocytopenie, een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, een anafylactische reactie, geelzucht, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn), urticaria, een verlaagd fosforgehalte in het bloed en een verhoogde bloeddruk tijdens de gewenningsperiode met nevirapine met directe afgifte niet bij onderzoek 1100.1486 zijn gedetecteerd, is de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat tijdens de gewenningsperiode van het gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoek 1100.1486 aan nevirapine met directe afgifte is blootgesteld (n = 1068).

Omdat anemie, granulocytopenie, een anafylactische reactie, geelzucht, het Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse (kan dodelijk zijn), angio-oedeem, een verlaagd fosforgehalte in het bloed en een verhoogde bloeddruk niet zijn gedetecteerd tijdens de onderhoudsfase met nevirapinetabletten met verlengde afgifte van onderzoek 1100.1486, is de frequentie-indeling dienovereenkomstig geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat tijdens de onderhoudsfase van het gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoek 1100.1486 aan nevirapine met verlengde afgifte is blootgesteld (n = 505).

Metabole parameters

Tijdens een antiretrovirale behandeling kunnen een gewichtstoename en een verhoogde serumlipiden- en bloedglucosespiegel optreden (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 in combinatie met andere middelen wordt gebruikt; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen toe te schrijven zijn aan de nevirapinebehandeling. Er zijn enkele gevallen van het hepatorenale syndroom gemeld.

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die bij aanvang van de antiretrovirale combinatietherapie (CART) een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Er zijn ook gevallen van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis) gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot aanvang van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten met de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

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

Huid en subcutane weefsels

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag. De huiduitslag bestaat gewoonlijk uit milde tot matige, maculopapuleuze, erythemateuze huiduitslag, met of zonder jeuk, op de romp, het gezicht en de armen en benen. Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld (waaronder een anafylactische reactie, angio-oedeem en urticaria). Huiduitslag kan alleen op in combinatie met een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen optreden, dat gekenmerkt wordt door huiduitslag met constitutionele symptomen zoals koorts, arthralgie myalgie, lymfadenopathie plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie.

Er zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties bij patiënten voorgekomen die met nevirapine werden behandeld, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Er zijn fatale gevallen van SJS, TEN en een 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).

Tijdens onderzoek 1100.1486 (VERxVE) kregen nog niet eerder behandelde patiënten een aanvangsdosis van eenmaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte gedurende 14 dagen (n = 1068). Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag 400 mg nevirapine met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondbehandeling. In de veiligheidsgegevens zijn alle patiëntbezoeken opgenomen tot aan het moment waarop de laatste patiënt de 144 weken van het onderzoek had afgerond. De veiligheidsgegevens bevatten dus ook de gegevens van patiëntbezoeken tijdens het open-label uitbreidingsonderzoek na week 144 (waaraan patiënten in beide behandelingsgroepen konden deelnemen die de geblindeerde fase van 144 weken hadden afgerond). Ernstige of levensbedreigende huiduitslag, die in relatie werd gebracht met de behandeling met nevirapine, trad op bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewinningsfase met nevirapine met directe afgifte. Tijdens de randomisatiefase werd ernstige huiduitslag gezien bij 1,4% en 0,2% van de patiënten, die respectievelijk met nevirapine met directe afgifte en met nevirapine met verlengde afgifte werden behandeld. Tijdens de randomisatiefase van het onderzoek werden geen gevallen van aan nevirapine gerelateerde levensbedreigende (klasse 4) huiduitslag gerapporteerd. Tijdens het onderzoek werden zes gevallen van het Stevens- Johnson-syndroom gemeld; vijf hiervan traden op gedurende de eerste 30 dagen van de nevirapinebehandeling.

Tijdens onderzoek 1100.1526 (TRANxITION) werden patiënten die met tweemaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte gedurende ten minste 18 weken werden behandeld, gerandomiseerd naar enerzijds eenmaal per dag 400 mg nevirapine met verlengde afgifte (n = 295) of bleven anderzijds dezelfde dosering nevirapine met directe afgifte gebruiken (n = 148). Tijdens dit onderzoek werd geen huiduitslag van klasse 3 of 4 waargenomen in de behandelingsgroepen.

Lever en gal

De meest geziene afwijkingen bij laboratoriumonderzoek is een verhoging bij de leverfunctieonderzoeken (LFT's), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT, totaal bilirubine en alkalische fosfatase. Asymptotisch verhoogde GGT-spiegels komen het meest voor. Er zijn gevallen van geelzucht gemeld. Er zijn gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose) gemeld bij patiënten die met nevirapine werden behandeld. De beste voorspellende waarde voor ernstige leverbijwerkingen was een verhoogde baseline van de leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

Tijdens onderzoek 1100.1486 (VERxVE) kregen patiënten die nog niet eerder waren behandeld een aanvangsdosis van eenmaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte gedurende 14 dagen. Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag 400 mg nevirapine met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondbehandeling. Patiënten met een totaal aantal CD4-cellen < 250 cellen/mm³

(voor vrouwen) en < 400 cellen/mm³ (voor mannen) namen aan het onderzoek mee. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld tijdens het onderzoek. In de veiligheidsgegevens zijn alle patiëntbezoeken opgenomen tot aan het moment waarop de laatste patiënt de 144 weken van het onderzoek had afgerond. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte was 0,5%. Na de gewenningsperiode was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,4% in de groep met nevirapine met directe afgifte en 1,6% in de groep met nevirapine met verlengde afgifte. In totaal was er een vergelijkbare incidentie van symptomatische leveraandoeningen tussen mannen en vrouwen in het VERxVE-onderzoek.

Bij onderzoek 1100.1526 (TRANxITION) werden geen klinische leveraandoeningen van klasse 3 of 4 waargenomen in de behandelingsgroepen.

Pediatrische patiënten

Klinische onderzoeken met nevirapinetabletten met directe afgifte en een suspensie voor oraal gebruik bij in totaal 361 kinderen, van wie de meesten een combinatiebehandeling met zidovudine of/en stavudine kregen, wijzen uit dat de meest frequent gerapporteerde, aan nevirapine gerelateerde bijwerkingen dezelfde zijn als die bij volwassenen zijn waargenomen. Granulocytopenie werd bij kinderen vaker gezien. Tijdens een openlabelonderzoek (ACTG 180) trad geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie op bij 5 van de 37 patiënten (13,5%). Bij ACTG 245, een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, was de frequentie van ernstige geneesmiddelgerelateerde granulocytopenie 5 op de 305 (1,6%). Bij deze populatie zijn op zichzelf staande gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse 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

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen overdosering met nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van nevirapine met directe afgifte bij doseringen van 800 tot 6000 mg per dag gedurende 15 dagen. Patiënten kregen last van een oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, pulmonale infiltraten, huiduitslag, duizeligheid, braken, verhoogde transaminasewaarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen nadat er met het gebruik van nevirapine werd gestopt.

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 is een milde vorm van 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 categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer, ATC-code: J05AG01

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Nevirapine had een EC₅₀-mediaanwaarde (remmende concentratie van 50%) van 63 nM tegen een panel van isolaten van HIV-1-groep M van stam A, B, C, D, F, G en H en circulerende recombinante vormen (CRF), CRF01 AE, CRF02 AG en CRF12 BF die zich voortplanten in HEK-293-cellen. In een panel van 2923 klinische isolaten, voornamelijk subtype B HIV-1, was de gemiddelde EC₅₀-waarde 90 nM. Er zijn vergelijkbare EC₅₀-waarden verkregen wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, uit monocyt ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van HIV-1- of HIV-2-groep O.

Nevirapine in combinatie met efavirenz vertoonde een sterke antagonistische anti-HIV-1-activiteit *in vitro* (zie rubriek 4.5) en was een additief voor antagonisme 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 met 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. Een genotypische analyse wees Y181C- en/of V106A-mutaties in het HIV-1 RT-gen uit, afhankelijk van de virusstam en de gebruikte cellijn. De tijd tot het ontstaan van nevirapineresistentie in een celcultuur was niet verschillend wanneer de selectie nevirapine in combinatie met verschillende andere NNRTI's bevatte.

Een genotypische analyse van isolaten van nog niet eerder met een antiretrovirale therapie behandelde patiënten bij wie virologisch falen optrad (n=71), die éénmaal daags (n=25) of tweemaal daags (n=46) nevirapine kregen in combinatie met lamivudine en stavudine gedurende 48 weken, wees uit dat isolaten van respectievelijk 8/25 en 23/46 patiënten een of meer van de volgende NNRTI-resistentiegerelateerde bevatten: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/m, V108I, Y188C/L, A98G, F227L en M230L.

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

De waargenomen mutaties bij falen waren zoals verwacht bij een behandeling op basis van nevirapine. Er werden twee nieuwe substituties waargenomen op codons die eerder in verband werden gebracht met nevirapineresistentie: een patiënt met mutatie Y181I in de groep met nevirapine met verlengde afgifte en een patiënt met mutatie Y188N in de groep met nevirapine met directe afgifte; de resistentie tegen nevirapine werd bevestigd aan de hand van fenotypering.

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 er vervolgens een behandeling met etravirine kunnen plaatsvinden,

Kruisresistentie tussen nevirapine en een HIV-proteaseremmer, HIV-integraseremmer of HIV-entreeeremmer 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 op het reverse-transcriptase hebben.

Klinische uitkomsten

Nevirapine is onderzocht bij zowel patiënten die nog niet eerder zijn behandeld als bij patiënten die al wel eerder zijn behandeld.

Klinisch onderzoek met tabletten met verlengde afgifte

De klinische werkzaamheid van nevirapine met verlengde afgifte is gebaseerd op gegevens na 48 weken van een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek met dubbele placebo's (VERxVE – onderzoek 1100.1486) bij patiënten die nog niet eerder waren behandeld en op gegevens na 24 weken afkomstig van een gerandomiseerd openlabelonderzoek bij patiënten die zijn overgestapt van nevirapinetabletten met directe afgifte tweemaal per dag naar nevirapinetabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag (TRANxITION – 1100.1526).

Nog niet eerder behandelde patiënten

VERxVE (onderzoek 1100.1486) is een fase 3-onderzoek waarbij patiënten die nog niet eerder waren behandeld 14 dagen lang eenmaal per dag 200 mg nevirapinetabletten met directe afgifte innamen. Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar tweemaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte ofwel eenmaal per dag 400 mg nevirapine met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondbehandeling. De patiënten werden gerandomiseerd op basis van hun gehalte HIV-1 RNA (≤ 100.000 kopieën/ml en > 100.000 kopieën/ml). Enkele demografische ziektekenmerken en de baseline zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Demografische ziektekenmerken en baseline van onderzoek 1100.1486

	Nevirapine directe afgifte n=508*	Nevirapine verlengde afgifte n=505
Geslacht		
- Man	85%	85%
- Vrouw	15%	15%
Ras		
- Blank	74%	77%
- Negroïde	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Overig**	1%	2%
Regio		
- Noord-Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latijns-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Baseline HIV-1 RNA in plasma (log₁₀ kopieën/ml)		
- Gemiddelde (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100.000	66%	67%
- > 100.000	34%	33%
Baseline aantal CD4-cellen (cellen/mm³)		
- Gemiddelde (SD)	228 (86)	230 (81)
	Subtype HIV-1	
- B	71%	75%
- Niet-B	29%	24%

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

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

In tabel 2 zijn de resultaten van het VERxVE-onderzoek (1100.1486) na 48 weken beschreven. Deze resultaten zijn inclusief alle patiënten na de 14-daagse gewenningsperiode met nevirapine met directe afgifte zijn gerandomiseerd en die minstens één dosis van het geblindeerde geneesmiddel hebben gekregen.

Tabel 2: resultaten van onderzoek 1100.1486 na 48 weken*

	Nevirapine directe afgifte n=506	Nevirapine verlengde afgifte n=505
Virologische responder (HIV-1 RNA <50 kopieën/ml)	75,9%	81,0%
Virologisch falen	5,9%	3,2%
- Niet onderdrukt tot en met week 48	2,6%	1,0%
- Rebound	3,4%	2,2%
Gebruik van geneesmiddel stopgezet voor week 48	18,2%	15,8%
- Overlijden	0,6%	0,2%
- Bijwerkingen	8,3%	6,3%
- Overig**	9,3%	9,4%

* Inclusief patiënten die ten minste één dosis van het geblindeerde geneesmiddel na randomisatie hebben gekregen.

Patiënten die de behandeling tijdens de gewenningsperiode hebben stopgezet, zijn uitgesloten.

** Inclusief 'lost to follow-up', toestemming ingetrokken, voldoet niet aan de voorwaarden, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en overig.

In week 48 was bij de groepen die nevirapine met directe afgifte en nevirapine met verlengde afgifte kregen de wijziging ten opzichte van baseline van het totale aantal CD4-cellen respectievelijk 184 cellen/mm³ en 197 cellen/mm³.

In tabel 3 zijn de resultaten van onderzoek 1100.1486 na 48 weken (na randomisatie) weergegeven op basis van de baseline van de virale lading.

Tabel 3: Resultaten van onderzoek 1100.1486 na 48 weken op basis van baseline van virale lading*

	Aantal met respons/totaal aantal (%)		Verskil in % (95% CI)
	Nevirapine directe afgifte	Nevirapine verlengde afgifte	
Baseline virale lading HIV-1 (aantal kopieën/ml)			
- ≤100.000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100.000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
Totaal	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1, 10,0)

* Inclusief patiënten die ten minste één dosis van het geblindeerde geneesmiddel na randomisatie hebben gekregen.

Patiënten die de behandeling tijdens de gewenningsperiode hebben stopgezet, zijn uitgesloten.

** Gebaseerd op de statistische analyse van Cochran met continuïteitscorrectie voor de variantieberekening

Het totale percentage patiënten dat reageerde op de behandeling in onderzoek 1100.1486 (inclusief de gewenningsperiode), ongeacht het preparaat, is 793/1068 = 74,3%. De noemer, 1068, is inclusief 55 patiënten die tijdens de gewenningsperiode zijn gestopt met de behandeling en twee patiënten die zijn gerandomiseerd, maar nooit met de gerandomiseerde dosis zijn behandeld. De teller, 793, is het aantal

patiënten dat na 48 weken op de behandeling reageerde (384 van de behandelgroep met directe afgifte en 409 van de behandelgroep met verlengde afgifte).

Lipiden, verandering ten opzichte van de baseline

De veranderingen in nuchtere lipiden ten opzichte van de baseline zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van laboratoriumresultaten van lipiden bij de screening (baseline) en in week 48 - onderzoek 1100.1486

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

* De procentuele verandering is de mediaan van veranderingen binnen één patiënt ten opzichte van de baseline van patiënten met zowel een baseline- als week 48-waarde en is niet eenvoudigweg het verschil tussen de gemiddelde baseline- en week 48-waarde, respectievelijk.

Patiënten die overstappen van nevirapine met directe afgifte op nevirapine met verlengde afgifte

TRANxITION (onderzoek 1100.1526) is een fase 3-onderzoek voor de bepaling van de veiligheid en antivirale activiteit bij patiënten die overstappen van nevirapine met directe afgifte op nevirapine met verlengde afgifte. Tijdens dit openlabelonderzoek werden 443 patiënten die reeds een antivirale therapie ontvingen met daarbij tweemaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte en met HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml in een 2:1-verhouding gerandomiseerd naar eenmaal per dag 400 mg nevirapine met verlengde afgifte of tweemaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte. Ongeveer de helft van de patiënten kreeg een achtergrondbehandeling van tenofovir +emtricitabine, de overige patiënten kregen abacavirsulfaat + lamivudine of zidovudine + lamivudine. Ongeveer de helft van de patiënten was voorafgaand aan deelname aan onderzoek 1100.1526 ten minste 3 jaar blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte.

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

Pediatrie patiënten

De resultaten van een analyse na 48 weken van het Zuid-Afrikaanse onderzoek BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg- en 150 mg/m²-nevirapinedoseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van pediatrie patiënten die nog niet eerder met een antiretrovirale therapie zijn behandeld. In beide doseringsgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het aantal CD4-cellen waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de virale lading. Tijdens dit 48 weken durend onderzoek deden zich in geen van beide doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Tijdens een onderzoek met enkelvoudige doses (onderzoek 1100.1485) met nevirapine met verlengde afgifte is de farmacokinetiek van nevirapine bij 17 gezonde vrijwilligers onderzocht. De relatieve biologische

beschikbaarheid van nevirapine was ongeveer 75% indien toegediend als een 400 mg nevirapinetablet met verlengde afgifte, in vergelijking met twee 200 mg nevirapinetabletten met directe afgifte. Gemiddeld 24,5 uur na toediening van 400 mg nevirapinetabletten met verlengde afgifte werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van nevirapine van 2060 ng/ml gemeten.

De farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte is ook onderzocht bij een farmacokinetisch onderzoek met meervoudige doses (onderzoek 1100.1489) bij 24 HIV-1-geïnfecteerde patiënten die overgestapt zijn van chronische therapie met nevirapine met directe afgifte op nevirapine met verlengde afgifte. Na 19 dagen nuchtere toediening van eenmaal per dag 400 mg nevirapinetabletten met verlengde afgifte waren de gemeten $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ van nevirapine respectievelijk ongeveer 80% en 90% van de gemeten $AUC_{0-24,ss}$ en $C_{min,ss}$ van nevirapine bij patiënten die tweemaal per dag 200 mg nevirapinetabletten met directe afgifte kregen. De geometrisch gemiddelde $C_{min,ss}$ van nevirapine was 2770 ng/ml.

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

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

Distributie:

Nevirapine is lipofiel en heeft een niet-geïoniseerde fysiologische pH. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09$ l/kg, hetgeen op een uitgebreide distributie van nevirapine in het lichaam wijst. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in een plasmaconcentratie van 1 tot 10 $\mu\text{g/ml}$. De 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 uitgewezen dat nevirapine intensief gebiotransformeerd wordt via het cytochroom-P450-metabolisme (oxidatief) naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro*-onderzoeken met humane levermicrosomen lijken erop te wijzen 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. Tijdens een massabalans-/uitscheidingsonderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine in een 'steady-state' waren gebracht een enkele dosis van 50 mg ^{14}C -nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5\%$ van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire uitscheidingsroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1\%$), vergeleken met via de feces ($10,1 \pm 1,5\%$). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronideconjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Cytochroom-P450- metabolisme, glucuronideconjugatie en excretie van de geglucuronideerde metabolieten via de urine vormen dus de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel ($< 5\%$) van de radioactiviteit in de urine ($< 3\%$ van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

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

Verminderde nierfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met directe afgifte is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ($50 \leq CL_{cr} < 80$ ml/min), matige ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/min) of ernstige nierdisfunctie ($CL_{cr} < 30$ ml/min), een nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD) waarvoor dialyse nodig is, en bij 8 patiënten met een normale nierfunctie ($CL_{cr} > 80$ ml/min). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarvoor dialyse is vereist vertoonden binnen een behandelingsperiode van een week echter een afname van 43,5% in de AUC van nevirapine. Er trad ook accumulatie van hydroxymetabolieten van nevirapine in plasma op. De resultaten wijzen erop dat het aanvullen van de nevirapinebehandeling bij volwassenen met een extra 200 mg tablet met directe afgifte na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $CL_{cr} \geq 20$ ml/min is daarentegen geen aanpassing van de nevirapinedosering noodzakelijk. Het wordt aanbevolen dat pediatrische patiënten met nierfalen die dialyse ondergaan, na iedere dialysebehandeling een extra dosis suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte krijgen, overeenkomend met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van de nevirapinesuspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte. Hiermee wordt het effect van de dialyse op de nevirapineklaring ongedaan gemaakt. Nevirapinetabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfalen; bij deze patiënten moet nevirapine met directe afgifte worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie: er is een 'steady-state'-onderzoek uitgevoerd, waarbij 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 maatstaf van leverinsufficiëntie met elkaar werden vergeleken.

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

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter een nevirapinedalspiegel > 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.

Bij een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van een 200 mg nevirapinetablet met directe afgifte bij hiv-negatieve patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) werd onderzocht, werd bij een Child-Pugh B-patiënt met ascites een significante toename in de AUC van nevirapine gezien. Dit lijkt erop te wijzen dat patiënten met een verslechterende leverfunctie en ascites risico lopen op ophoping van nevirapine in de systemische circulatie. Omdat nevirapine bij meervoudige doses zijn eigen metabolisme induceert, kan het zijn dat de invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van meervoudige dosis niet tot uiting is gebracht tijdens dit onderzoek met enkelvoudige doses (zie rubriek 4.4). Nevirapinetabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie; bij deze patiënten moeten nevirapinetabletten met directe afgifte worden gebruikt.

Geslacht

Tijdens het internationale 2NN-onderzoek met nevirapine met directe afgifte werd een farmacokinetisch subonderzoek uitgevoerd onder 1077 patiënten, waarvan 391 vrouwen waren. De vrouwelijke patiënten hadden een nevirapineklaring die 13,8% lager was dan die van de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch als niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch het BMI had effect op de nevirapineklaring.

Het effect van het geslacht op de farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte is onderzocht tijdens onderzoek 1100.1486. Vrouwelijke patiënten hebben vaker een hogere dalspiegel (ongeveer 20-30%) bij zowel gebruik van nevirapine met verlengde afgifte als bij gebruik van nevirapine met directe afgifte.

Ouderen

De farmacokinetiek van nevirapine bij HIV-1-geïnfecteerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door de leeftijd (bereik 18-68 jaar). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Negroïde patiënten (n=80/groep) lieten bij onderzoek 1100.1486 bij een behandeling van 48 weken met 400 mg/dag een toename van de dalspiegel van 30% zien in vergelijking met blanke patiënten (250-325 patiënten/groep) die ofwel nevirapine met directe afgifte ofwel nevirapine met verlengde afgifte kregen.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de farmacokinetiek van nevirapine zijn ontleend aan twee belangrijke bronnen: een 48 weken durend onderzoek onder pediatrische patiënten in Zuid-Afrika met 123 HIV-1 positieve patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar die nog niet eerder waren behandeld (BI 1100.1368); en een gecombineerde analyse van vijf "Paediatric AIDS Clinical Trials Group"-onderzoeken (PACTG) met in totaal 495 patiënten in de leeftijd van 14 dagen tot 19 jaar.

De farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep wijzen uit dat de klaring van nevirapine evenredig met de leeftijd toenam, overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m² éénmaal per dag) leverde een geometrisch gemiddelde of gemiddelde nevirapinedalspiegel op tussen 4-6 µg/ml (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de dalconcentraties nevirapine bij beide methoden vergelijkbaar.

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

De farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte werd beoordeeld in onderzoek 1100.1518. Vijfentachtig patiënten (3 tot < 18 jaar) kregen minimaal 18 weken lang een dosis nevirapine met directe afgifte aangepast aan het gewicht of lichaamsoppervlak en stapten vervolgens 10 dagen over op nevirapinetabletten met verlengde afgifte (2 x 100 mg, 3 x 100 mg of 1 x 400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De waargenomen geometrische gemiddelde verhoudingen van nevirapine met verlengde afgifte t.o.v. nevirapine met directe afgifte waren ~90% voor C_{min,ss} en AUC_{ss} met een 90% betrouwbaarheidsinterval tussen 80%-125%; de verhouding voor C_{max,ss} was lager en consistent met een eenmaal daagse toedieningsvorm met verlengde afgifte. In de leeftijdsgroepen 3 tot <6 jaar, 6 tot <12 jaar en 12 tot <18 jaar was de geometrische gemiddelde 'steady-state'-dalspiegel van nevirapine in plasma met verlengde afgifte vóór toediening respectievelijk 3880 ng/ml, 3310 ng/ml en 5350 ng/ml. De blootstelling bij kinderen was in het algemeen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die tijdens onderzoek 1100.1486 behandeld werden met nevirapine met verlengde afgifte.

In enkelvoudige-dosisstudies naar biologische beschikbaarheid met parallelle groepen (studies 1100.1517 en 1100.1531) vertoonden nevirapine 50 en 100 mg tabletten met verlengde afgifte de eigenschappen van een verlengde afgifte, zoals verlengde absorptie en lagere maximale concentraties, die vergelijkbaar waren met de resultaten waarbij een 400 mg tablet met verlengde afgifte werd vergeleken met de nevirapine 200 mg tablet met directe afgifte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, anders dan de risico's die zijn waargenomen bij klinische onderzoeken. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Bij carcinogeniteitsonderzoeken is nevirapine een inductor van 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
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE-fles: te gebruiken binnen 30 dagen na eerste opening

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie. Kartonnen doosjes bevatten 30, 90 of 180 (2 verpakkingen van 90 stuks) tabletten met verlengde afgifte.

of

Fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE), met een kindveilige, plastic dop en bedekking van pulp. De flessen bevatten 30 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 117662

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 27 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek :4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1 en 5.2: 23 januari 2023