


Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 1 van 34

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg nevirapine.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 383,7 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Lichtgele tot gele, ovale, biconvexe tabletten met de inscriptie "N" aan de ene zijde en "400" aan de andere zijde. De afmeting is 19 x 9,3 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Nevirapine Aurobindo is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-1 geïnficeerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder die in staat zijn tabletten te slikken (zie rubriek 4.2).

Nevirapine Aurobindo 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 transcriptase remmers (NRTI's). De keuze van een vervolgbehandeling na nevirapine dient gebaseerd te worden op klinische ervaring en resistentie-onderzoek (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

*Volwassenen*

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 2 van 34

Bij patiënten die met nevirapinetherapie starten is de aanbevolen dosering Nevirapine Aurobindo gedurende de eerste 14 dagen dagelijks één tablet met directe afgifte van 200 mg (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat gebleken is dat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door éénmaal daags één tablet met verlengde afgifte van 400 mg, in combinatie met ten minste twee 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 worden overgezet naar eenmaal per dag Nevirapine 400 mg tabletten met verlengde afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen zonder een gewenningsperiode van Nevirapine met directe afgifte.

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

##### Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten

Op grond van de pediatriese doseringsaanbevelingen kunnen Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte ook worden ingenomen door kinderen volgens het doseringsschema van volwassenen indien zij

- $\geq 8$  jaar oud zijn en 43.8 kg of meer wegen of
- $< 8$  jaar oud zijn en 25 kg of meer wegen of
- een lichaamsoppervlak van 1,17 m<sup>2</sup> of meer hebben volgens de formule van Mosteller.

##### Kinderen jonger dan 3 jaar


De veiligheid en werkzaamheid van Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

##### Overwegingen bij het doseren

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

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode huiduitslag ontwikkelen, dient de behandeling met Nevirapine Aurobindo tabletten met verlengde afgifte pas te worden gestart wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De gewenningsdosering van eenmaal per dag nevirapine 200 mg, tabletten

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 3 van 34

met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van Nevirapine Aurobindo therapie is vereist (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  $CL_{Cr} \geq 20$  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 milde tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 4 van 34

Herbehandeling van patiënten bij wie de waarden van ASAT of ALAT hoger waren dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde tijdens voorgaande behandeling met nevirapine, en waarbij opnieuw leverfunctieafwijkingen optraden kort na herhaalde toediening van nevirapine (zie rubriek 4.4).

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

**De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode waarin nauwkeurige controle van de patiënten is vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op lever- en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie.**


**Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere CD4-celaantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (>250 cellen/mm<sup>3</sup> bij volwassen vrouwen en >400 cellen/mm<sup>3</sup> bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever bij patiënten met een detecteerbaar plasma HIV-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥50 kopieën/ml, bij de start van nevirapine. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma HIV-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4-celaantal groter dan 250 cellen/mm<sup>3</sup> en volwassen mannen met een CD4-celaantal groter dan 400 cellen/mm<sup>3</sup> die een detecteerbare viral load hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.**

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

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

#### Huidreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende waaronder fatale huidreacties opgetreden bij patiënten die behandeld werden met nevirapine, hoofdzakelijk gedurende de eerste 6 weken van de therapie.

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 5 van 34

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 zich een geïsoleerde rash voordoet. Behandeling met nevirapine moet definitief gestaakt worden bij patiënten die last hebben van ernstige rash of een rash gepaard gaande met constitutionele symptomen (zoals koorts, blaarvorming, orale laesies, conjunctivitis, oedeem in het gezicht, spier- of gewrichtspijn, of algehele malaise) inclusief Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse. Nevirapine dient ook definitief te worden gestaakt bij patiënten die last hebben van overgevoeligheidsreacties (gekaracteriseerd door rash met constitutionele symptomen, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie) zie rubriek 4.4.

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


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

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

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

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

Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld dat zij de behandeling met Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte niet moeten beginnen tot een rash, die gedurende de 14-daagse gewenningsperiode van nevirapine met directe afgifte is opgetreden, is verdwenen. De startdosering met eenmaal daags nevirapine met directe afgifte mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 6 van 34

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

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

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, gekarakteriseerd door rash met constitutionele symptomen zoals koorts, artralgie, myalgie en lymfadenopathie, plus viscerale betrokkenheid, zoals hepatitis, eosinofilie, granulocytopenie en renale disfunctie, moet nevirapine definitief worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3).

#### Hepatische reacties


Bij patiënten die worden behandeld met nevirapine is ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose voorgekomen. De eerste 18 weken van de behandeling is een cruciale periode die nauwkeurige controle vereist. Het risico op hepatische reacties is het grootst gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft na deze periode dit risico bestaan; regelmatige controle dient gecontinueerd te worden gedurende de behandeling.

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

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

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

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 7 van 34

### Leverfunctie controle

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

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

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


Controle van de leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken plaats te vinden. In de derde maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal, en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid. Bij patiënten die overgezet worden van een regime van tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte op eenmaal per dag Nevirapine Aurobindo 400 mg, met verlengde afgifte is er geen noodzaak voor een verandering in hun schema van controle.

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

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

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

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 8 van 34

### Leveraandoeningen

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

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

### Overige waarschuwingen

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

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


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

### Gewicht en metabole parameters

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

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



Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 9 van 34

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

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

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

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


Enkele patiënten, die andere nevirapine verlengde afgifte producten gebruiken, 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 van deze andere producten.

Nevirapine Aurobindo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Nevirapine Aurobindo bevat natrium. Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 10 van 34


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

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


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

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


Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
<b>ANTI-INFECTIE MIDDELLEN</b>		
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</b>		
<i>NRTI's</i>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C <sub>min</sub> NV Didanosine C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Nevirapine en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 iso vormen in humane levermicrosomen niet.	Nevirapine en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, het geen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C <sub>min</sub> NV Stavudine C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapine: vergeleken met historische controle gegevens blekende spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met stavudine.

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 11 van 34


Tenofoviridisoproxil 245 mg eenmaal daags	<p>Tenofoviridisoproxil-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine.</p> <p>Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofoviridisoproxil.</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofoviridisoproxil.
Zidovudine 100- 200 mg driemaal daags	<p>Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60- 0,96)  Zidovudine C<sub>min</sub>NV  Zidovudine C<sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met zidovudine.</p> <p>Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmerg-reserve, vooral bij gevorderde HIV-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.</p>
<b>NNRTIs</b>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	<p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86)  Efavirenz C<sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81)  Efavirenz C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	Deze combinatie wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en nevirapine tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (zie rubriek 5.1 van nevirapine formuleringen met directe afgifte voor de resultaten van de 2NN studie).
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling	Gelijktijdige toediening van

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 12 van 34


	van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	nevirapine en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van nevirapine en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>PIs</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)  <u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) (vergeleken met 300/100mg zonder nevirapine)  Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22- 1,43) Nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en nevirapine gecombineerd toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)  Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)  Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met nevirapine te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C <sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)  Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	Volwassen patiënten: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74)	Bij combinatie met nevirapine wordt een verhoging van de dosis

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 13 van 34


	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 0,81 (0,62-0,95)	lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125mg (5 tabletten van 100/25mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van nevirapine aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m <sup>2</sup> tweemaal daags	<u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir $C_{min}$ ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir $C_{max}$ ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75mg/m <sup>2</sup> tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met nevirapine wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
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: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactie studie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa-onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir plasma spiegels $C_{min}$ zien.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
<b>ENTREEREMMERS</b>		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 14 van 34

	farmacokinetische interacties verwacht tussen en fuvirtide en nevirapine.	wordt gecombineerd met nevirapine.
Maraviroc 300 mg eenmaal daags	<p>Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55)  Maraviroc C<sub>min</sub> NV  Maraviroc C<sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52)  vergeleken met historische controlegegevens.</p> <p>Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met nevirapine.
<b>INTEGRASEREMMERS</b>		
Elvitegravir/ cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en nevirapine zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van nevirapine met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met nevirapine.
<b>ANTIBIOTICA</b>		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	<p>Claritromycine AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)  Claritromycine C<sub>min</sub> ↓ 0,44(0,30-0,64)  Claritromycine C<sub>max</sub> ↓ 0,77(0,69-0,86)</p> <p>Metaboliet 14-OH claritromycine  AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)  Metaboliet 14-OH claritromycine  C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49)  Metaboliet 14-OH claritromycine  C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1,26  Nevirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,28  Nevirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.</p>	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium avium-intracellulair-complex infectie</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.
Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	<p>Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)  Rifabutine C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37)  Rifabutine C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metaboliet 25-Odesacetylrifabutine</p>	Er is geen significant effect op rifabutine en nevirapine gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen


Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 15 van 34

	<p>AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)  Metaboliet 25-Odesacetylrifabutine  C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74)  Metaboliet 25-Odesacetylrifabutine  C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.</p>	<p>dosis aanpassing nodig wanneer rifabutine en nevirapine gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutine-toxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.</p>
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	<p>Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28)  Rifampicine C<sub>min</sub>NV  Rifampicine C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapine AUC ↓ 0,42  Nevirapine C<sub>min</sub> ↓ 0,32  Nevirapine C<sub>max</sub> ↓ 0,50  vergeleken met historische gegevens.</p>	<p>Combinatie van nevirapine en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een nevirapine-bevattende HIV therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.</p>
<b>ANTISCHIMMELMIDDELEN</b>		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01)  Fluconazol C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01)  Fluconazol C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.</p>	<p>Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan nevirapine is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.</p>
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39  Itraconazol C<sub>min</sub> ↓ 0,13  Itraconazol C<sub>max</sub> ↓ 0,62</p> <p>Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.</p>	<p>Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosis verhoging voor itraconazol te worden overwogen.</p>
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	<p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40)  Ketoconazol C<sub>min</sub> NV  Ketoconazol C<sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapine: plasmaspiegels:</p>	<p>Ketoconazol en nevirapine dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).</p>


Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 16 van 34

	↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C</b>		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-iso enzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Adefovir en Nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosis-aanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen cytochroom P450 enzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine lever enzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddelen interactie verwacht.	Ribavirine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en nevirapine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
<b>ANTACIDA</b>		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine



Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 17 van 34

	Nevirapine $C_{min}$ ↑ 1,07	wordt gecombineerd met nevirapine.
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.
<b>ANTICONCEPTIVA</b>		
Depomedroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔  Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine $C_{max}$ ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van nevirapine veranderde de ovulatie-onderdrukken de effecten van DMPA niet. Er is geen dosis-aanpassing nodig wanneer DMPA en nevirapine gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE $C_{min}$ NV EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Hormonale geboortebeperkingsmethodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die nevirapine gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met nevirapine zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET $C_{min}$ NV NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
<b>PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN</b>		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon $C_{min}$ NV Methadon $C_{max}$ ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met nevirapine-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadon dosis te worden aangepast.
<b>KRUIDENPREPARATEN</b>		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat Sint-Janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Het Sint-Janskruid veroorzaakt inductie van	Kruidenpreparaten die Sint-Janskruid bevatten dienen niet met nevirapine te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al Sint-janskruid gebruikt, dienen de

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 18 van 34

	enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van het geneesmiddelen/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	nevirapine en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van Sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapine-spiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van Sint-janskruid. De dosis nevirapine moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met Sint-janskruid.
--	---	--

Overige informatie:

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

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen


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

Zwangerschap

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4-waarde van meer dan 250 cellen/mm<sup>3</sup> en detecteerbaar HIV-1 RNA in het plasma (≥50 kopieën/ml), dient daarmee rekening te worden gehouden bij het bepalen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij voorbehandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare viral load (minder dan 50 kopieën/ml van HIV-1 in plasma) en een CD4-waarde van meer dan 250 cellen/mm<sup>3</sup> hadden ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervertegenwoordigd.

Borstvoeding

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 19 van 34

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

Echter, patiënten dienen 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 nevirapine met directe afgifte) in de klinische studie 1100.1486 (VERxVE) waren huiduitslag, misselijkheid, afwijkende leverfunctietest, hoofdpijn, vermoeidheid, hepatitis buikpijn, diarree en koorts. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen van nevirapine tabletten met verlengde afgifte die niet eerder zijn vastgesteld voor nevirapine tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik.


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

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van nevirapine tabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen waargenomen in de groepen van de klinische studie 1100.1486, waarbij 1.068 patiënten blootgesteld werden aan nevirapine met een achtergrond van tenofoviridisoproxil/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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).


#### **Tabel 1: Gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte**

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 20 van 34

System Orgaan Klasse/ frequentie	Bijwerking
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Soms	granulocytopenie
Zelden	anemie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Soms	overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	hoofdpijn
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	buikpijn, misselijkheid, diarree
Soms	braken
<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>	
Soms	geelzucht, snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)
Zelden	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (0,09%)
<b><i>Huid- of onderhuidaandoeningen</i></b>	
Vaak	huiduitslag (6,7 %)
Soms	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,2%), angio-oedeem, urticaria
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
Soms	artralgie, myalgie
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Vaak	vermoeidheid, pyrexie
<b><i>Onderzoeken</i></b>	
Soms	afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

**Tabel 2: Onderhoudsfase met nevirapine met verlengde afgifte**

System Orgaan Klasse/ frequentie	Bijwerking
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Soms	Granulocytopenie, anemie
<b><i>Immuunsysteemaandoening</i></b>	
Soms	overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	hoofdpijn
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	buikpijn, misselijkheid, braken, diarree

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 21 van 34

<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>	
Vaak	hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,6%)
Soms	geelzucht, snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)
<b><i>Huid- of onderhuidaandoeningen</i></b>	
Vaak	huiduitslag (5,7 %)
Soms	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,6%), angio-oedeem, urticaria
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
Soms	artralgie, myalgie
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Vaak	vermoeidheid
Soms	pyrexie
<b><i>Onderzoeken</i></b>	
Vaak	afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd, verhoogde bloeddruk

#### Omschrijving van bepaalde bijwerkingen


De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens andere nevirapinestudies of tijdens postmarketinggebruik maar zijn niet waargenomen tijdens de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486. Omdat granulocytopenie, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie, geelzucht, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn), urticaria, bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd tijdens de gewenningsperiode met nevirapine met directe afgifte niet waren gezien in studie 1100.1486 is de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte tijdens de gewenningsperiode van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n = 1068).

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

#### *Metabole parameters*

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

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 22 van 34

en kunnen worden verwacht wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met andere middelen; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de nevirapine-behandeling. Er zijn enkele gevallen van lever-nierfalen syndroom gemeld.

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

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


#### *Huid en subcutane weefsels*

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag (rash).

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

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

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal per dag 200 mg nevirapine met directe afgifte gedurende 14 dagen (n = 1068). Vervolgens werden zij gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag nevirapine 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofoviridisoproxil + emtricitabine als achtergrondtherapie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide alsmede gegevens over de patiëntbezoeken uit de open-label extensie na week 144 (waaraan patiënten uit beide behandelingsgroepen die week 144 bereikt hadden, konden deelnemen). Ernstige of levensbedreigende huiduitslag, die in relatie werd gebracht met de behandeling met nevirapine, trad op bij 1,1% van de patiënten tijdens de gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte. Tijdens de randomisatiefase werd ernstige huiduitslag gezien bij 1,4% en 0,2% van de patiënten, die respectievelijk met nevirapine met directe afgifte en met nevirapine met verlengde afgifte werden behandeld. Tijdens de randomisatiefase van de studie werden geen gevallen van nevirapinegerelateerde levensbedreigende (graad 4) huiduitslag gerapporteerd. Tijdens de studie werden zes gevallen van het Stevens-Johnsonsyndroom gemeld; vijf hiervan traden op gedurende de eerste 30 dagen van nevirapinebehandeling.

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 23 van 34

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

#### *Lever en gal*

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


In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen. Vervolgens werden patiënten gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag nevirapine 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofoviridisoproxil + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden geworven met voor vrouwen een CD4-waarde van < 250 cellen/mm<sup>3</sup> en voor mannen < 400 cellen/mm<sup>3</sup>. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld tijdens de studie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met nevirapine met directe afgifte was 0,5%. Na de gewenningsperiode was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,4% 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 de VERxVE studie.

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

#### Pediatrie patiënten

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 24 van 34

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

#### 4.9 Overdosering

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

##### Pediatrische patiënten

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

##### Werkingsmechanisme


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

##### Antivirale activiteit in vitro

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

Nevirapine in combinatie met efavirenz liet een sterke antagonistische anti-hiv-1 activiteit zien in vitro (zie rubriek 4.5) en was additief tot antagonistisch in combinatie met de proteaseremmer ritonavir of de fusieremmer enfuvirtide. Nevirapine liet een additieve tot synergistische anti-hiv-1 activiteit zien in combinatie met de proteaseremmers amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir en tipranavir, en de NRTI's abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine,



Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 25 van 34

tenofoviridisoproxil en zidovudine. De anti-hiv-1 activiteit van nevirapine werd *in vitro* geantagoneerd door het anti-HBV geneesmiddel adefovir en door het anti-HCV geneesmiddel ribavirine.

### Resistentie

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

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

Genotypische analyse werd uitgevoerd op isolaten van 86 patiënten die niet eerder behandeld werden met antiretrovirale middelen. Deze patiënten stakten de VERxVE studie (1100.1486) na het optreden van virologisch falen (rebound, gedeeltelijke respons), als gevolg van een bijwerking of omdat een voorbijgaande toename van de viral load optrad gedurende de studie. Uit de analyse van deze monsters van patiënten, die tweemaal per dag nevirapine met directe afgifte of eenmaal per dag nevirapine met verlengde afgifte kregen in combinatie met tenofoviridisoproxil en emtricitabine, is gebleken dat de isolaten van 50 patiënten resistentiemutaties bevatten, zoals verwacht bij een nevirapine-gebaseerd regime. 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 nevirapine-gebaseerd regime. Twee nieuwe substituties werden waargenomen op codons die eerder in verband werden gebracht met nevirapineresistentie: een patiënt met mutatie Y181I in de groep met nevirapine met verlengde afgifte en een patiënt met mutatie Y188N in de groep met nevirapine met directe afgifte; resistentie tegen nevirapine werd bevestigd door fenotypering.


### Kruisresistentie

In vitro is het snel ontstaan van hiv-stammen die kruisresistentie vertoonden ten opzichte van NNRTI's waargenomen. Kruisresistentie tegen efavirenz wordt verwacht na virologisch falen met nevirapine. Afhankelijk van de resultaten van de resistentietest, zou vervolgens een etravirinekuur 22 kunnen worden gebruikt. Kruisresistentie tussen nevirapine en hiv PI's, hiv integrase remmers of hiv entreeremmers is onwaarschijnlijk omdat de enzymen, waartegen de therapieën zijn gericht, verschillend zijn. Evenzo is de kans op kruisresistentie tussen nevirapine en NRTI's klein omdat de moleculen verschillende bindingsplaatsen hebben op de reverse transcriptase.

### Klinische uitkomsten

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

### Klinische onderzoeken met tabletten met verlengde afgifte

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 26 van 34

De klinische werkzaamheid van nevirapine met verlengde afgifte wordt gebaseerd op 48 weken data van een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy fase 3-studie (VERxVE - onderzoek 1100.1486) bij therapie-naïeve patiënten en op 24 weken data afkomstig van een gerandomiseerd, open-labelonderzoek bij patiënten die zijn overgeschakeld van tweemaal daags nevirapine tabletten met directe afgifte naar nevirapine tabletten met verlengde afgifte die eenmaal daags worden toegediend (TRANxITION - studie 1100.1526).

#### *Therapie-naïeve patiënten*


VERxVE (studie 1100.1486) is een fase 3-studie waarin therapie-naïeve patiënten 14 dagen lang eenmaal per dag nevirapine 200 mg tabletten met directe afgifte innamen. Vervolgens werden zij gerandomiseerd om tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte ofwel eenmaal per dag nevirapine 400 mg met verlengde afgifte in te nemen. Alle patiënten ontvingen tenofoviridisoproxil + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden gerandomiseerd op basis van HIV-1 RNA level ( $\leq 100.000$  kopieën/ml en  $> 100.000$  kopieën/ml). De geselecteerde demografische en baseline ziektekenmerken worden weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Demografische en Baseline ziektekenmerken bij onderzoek 1100.1486**

	Nevirapine directe afgifte n=508*	Nevirapine verlengde afgifte n=505
<b>Geslacht</b>		
- Man	85%	85%
- Vrouw	15%	15%
<b>Ras</b>		
- Blank	74%	77%
- Negroïde	22%	19%
- Aziatisch	3%	3%
- Overig**	1%	2%
<b>Regio</b>		
- Noord-Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latijns-Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
<b>Baseline Plasma HIV-1 RNA (<math>\log_{10}</math> kopieën/ml)</b>		
- Gemiddelde (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100.000$	66%	67%
- $> 100.000$	34%	33%
<b>Baseline CD4-aantal (cellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Gemiddelde (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 subtype</b>		
- B	71%	75%
- Niet-B	29%	24%

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

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 27 van 34

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

**Tabel 2: resultaten bij 48 weken studie 1100.1486\***

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

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

\*\* Inclusief verloren voor follow-up, consent ingetrokken, niet-compliant, gebrek aan werkzaamheid, zwangerschap en overig.

In week 48 was bij de groepen die nevirapine met directe afgifte en nevirapine met verlengde afgifte ontvingen de wijziging ten opzichte van baseline CD4-celaantallen respectievelijk 184 cellen/mm<sup>3</sup> en 197 cellen/mm<sup>3</sup>.

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


**Tabel 3: Resultaten bij 48 weken van studie 1100.1486 naar baseline viral load\***

	Aantal met respons/totaal aantal (%)		Verskil in % (95% CI)
	Nevirapine directe afgifte	Nevirapine verlengde afgifte	
Baseline HIV-1 viral load stratum (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)
<b>Totaal</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

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

\*\* Gebaseerd op Cochrane statistiek met continuïteitscorrectie voor de variantieberekening

Het totale percentage van patiënten dat reageerde op de behandeling in studie 1100.1486 (inclusief de gewenningsperiode), ongeacht het preparaat is 793/1068 = 74,3%. De noemer, 1068, is inclusief 55 patiënten die zijn gestopt met de behandeling tijdens de gewenningsperiode

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 28 van 34

en twee patiënten die zijn gerandomiseerd maar nooit behandeld met de gerandomiseerde dosis. De teller, 793, is het aantal patiënten die bij 48 weken op de behandeling reageerden (384 van de behandelgroep met directe afgifte en 409 van de behandelgroep met verlengde afgifte).

#### *Lipiden, Wijziging vanaf baseline*

Veranderingen in nuchtere lipiden vanaf baseline worden weergegeven in tabel 4.

**Tabel 4: Samenvatting van laboratoriumresultaten van lipiden bij baseline (screening) en 48 weken – studie 1100.1486**

	Nevirapine directe afgifte			Nevirapine verlengde afgifte		
	Baseline (gemiddelde) n=503	Week 48 (gemiddelde) n=407	Percentage wijziging* n=406	Baseline (gemiddelde) n=505	Week 48 (gemiddelde) n=419	Percentage wijziging* n=419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
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


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

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

TRANxITION (studie 1100.1526) is een fase 3-studie voor de bepaling van de veiligheid en antivirale activiteit bij patiënten die van nevirapine met directe afgifte overgezet worden naar nevirapine met verlengde afgifte. In dit open-label onderzoek werden 443 patiënten die reeds een antivirale therapie ontvingen met daarbij tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte en een HIV-1 RNA gehalte van < 50 kopieën/ml in een 2:1 ratio, gerandomiseerd naar eenmaal per dag nevirapine 400 mg met verlengde afgifte of naar tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte. Ongeveer de helft van de patiënten ontving een achtergrondtherapie van tenofoviridisoproxil +emtricitabine, de overige patiënten ontvingen abacavirsulfaat + lamivudine of zidovudine + lamivudine. Ongeveer de helft van de patiënten was voorafgaand aan deelname aan onderzoek 1100.1526 tenminste 3 jaar blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte. 24 weken na randomisatie in de TRANxITION-studie behielden van de patiënten die tweemaal per dag nevirapine 200 mg met directe afgifte of eenmaal per dag nevirapine 400 mg met verlengde afgifte ontvingen respectievelijk 92,6% en 93,6% een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml.

#### Pediatrische patiënten

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 29 van 34

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

In een enkelvoudige-dosisstudie (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, in vergelijking met twee 200 mg nevirapine tabletten met directe afgifte, ongeveer 75% indien toegediend als een 400 mg nevirapine tablet met verlengde afgifte. Gemiddeld 24,5 uur na toediening van 400 mg nevirapine tabletten met verlengde afgifte werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van nevirapine van 2060 ng/ml gemeten.

De farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte is ook onderzocht in een farmacokinetische studie met meervoudige doses (onderzoek 1100.1489) bij 24 patiënten geïnfecteerd met HIV-1 die overgestapt zijn van chronische therapie met nevirapine met directe afgifte op nevirapine met verlengde afgifte. Na 19 dagen van nuchtere toediening van eenmaal per dag nevirapine 400 mg tabletten met verlengde afgifte waren de gemeten  $AUC_{0-24,ss}$  en  $C_{min,ss}$  van nevirapine respectievelijk ongeveer 80% en 90% van de gemeten  $AUC_{0-24,ss}$  en  $C_{min,ss}$  van nevirapine bij patiënten die tweemaal per dag nevirapine 200 mg tabletten met directe afgifte kregen. De geometrisch gemiddelde  $C_{min,ss}$  van nevirapine was 2.770 ng/ml.

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

Enkele patiënten die andere nevirapine producten met verlengde afgifte gebruikten 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 van deze producten.


### Distributie

Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume ( $V_{dss}$ ) van nevirapine  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60 % gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10  $\mu\text{g/ml}$ .

Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht ( $n = 6$ ) bedroegen 45 % ( $\pm 5$  %) van de concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

### Biotransformatie en eliminatie

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 30 van 34

hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/excretie-onderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg <sup>14</sup>C-nevirapine gegeven. Ongeveer 91,4 ± 10,5 % van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was (81,3 ± 11,1 %), vergeleken met de faeces (10,1 ± 1,5 %). Meer dan 80 % van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel (< 5 %) van de radioactiviteit in de urine (< 3 % van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

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

#### *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 renale disfunctie ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 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 waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5 % afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxy-metabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat het aanvullen van de nevirapinebehandeling bij volwassenen met een extra tablet met directe afgifte van 200 mg na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min is daarentegen geen aanpassing van de nevirapine dosering noodzakelijk.

Het wordt aanbevolen dat pediatrie patiënten met renale disfunctie die dialyse ondergaan, na iedere dialysebehandeling een extra dosis van nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte ontvangen overeenkomend met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van nevirapine suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte. Dit zal het effect van de dialyse op de nevirapineklaring ongedaan helpen maken. Nevirapine tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met renale disfunctie en nevirapine met directe afgifte moeten worden gebruikt.

#### *Verminderde leverfunctie*

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 31 van 34

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

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

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

#### *Geslacht*

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


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

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 32 van 34

Farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd variërend van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep lieten zien dat de klaring van nevirapine toenam met toenemende leeftijd overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m<sup>2</sup> nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m<sup>2</sup> éénmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

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

De farmacokinetiek van nevirapine met verlengde afgifte werd beoordeeld in studie 1100.1518. Vijfentachtig patiënten (3 tot < 18 jaar) kregen minimaal 18 weken een dosis nevirapine met directe afgifte aangepast aan het gewicht of lichaamsoppervlak en werden vervolgens 10 dagen overgezet op nevirapine tabletten met verlengde afgifte (2 x 100 mg, 3 x 100 mg of 1 x 400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De waargenomen geometrische gemiddelde verhoudingen van nevirapine met verlengde afgifte t.o.v. nevirapine met directe afgifte waren ~90% voor C<sub>min,ss</sub> en AUC<sub>ss</sub> met een 90% betrouwbaarheidsinterval tussen 80%-125%; de verhouding voor C<sub>max,ss</sub> was lager en consistent met een eenmaaldaagse 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 plasmadalspiegel van nevirapine met verlengde afgifte vóór toediening respectievelijk 3.880 ng/ml, 3.3310 ng/ml en 5.350 ng/ml. De blootstelling bij kinderen was in het algemeen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die behandeld worden met nevirapine met verlengde afgifte in studie 1100.1486.


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 eigenschappen van verlengde afgifte zoals verlengde absorptie en lagere maximale concentraties, die vergelijkbaar waren met de resultaten waarbij een 400 mg tablet met verlengde afgifte werd vergeleken met de nevirapine 200 mg tablet met directe afgifte.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS



Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 33 van 34

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat  
 Hypromellose (4000 mPas, graad van gecontroleerde afgifte)  
 IJzeroxide geel (E172)  
 Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
 Natriumstearylfumaraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van doorzichtig PVC-aluminiumfolie.

#### **Verpakkingsgrootten:**

Blisterverpakking: 10, 30, 50, 60 en 90 tabletten.

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen


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

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

Aurobindo Pharma B.V.  
 Baarnsche Dijk 1  
 3741 LN, Baarn  
 Nederland

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

RVG 124615

Nevirapine Aurobindo 400 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 124615	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2212      Pag. 34 van 34

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 5.1 en 5.2: 5 januari 2023