

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 30/09/2014

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEVIRAPINE STRAVENCON 200 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de névirapine (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés blanc cassé à jaune pâle, ovales, biconvexes avec la mention "H" gravée sur un côté, "7" sur l'autre côté et une barre de cassure sur les deux côtés.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NEVIRAPINE STRAVENCON est indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1 (voir rubrique 4.4).

L'expérience acquise avec NEVIRAPINE STRAVENCON concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le choix d'un traitement à la suite d'un traitement par NEVIRAPINE STRAVENCON doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

NEVIRAPINE STRAVENCON doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Posologie

Patients âgés de 16 ans et plus

La posologie recommandée de NEVIRAPINE STRAVENCON est d'un comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées) puis d'un comprimé à 200 mg deux fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Si l'oubli de dose est constaté dans les 8 heures suivant l'heure de prise qui était prévue, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. Si cet oubli a été constaté plus de 8 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

Recommandations pour la prise en charge thérapeutique

En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour, la posologie de NEVIRAPINE STRAVENCON ne doit pas être augmentée tant que les troubles cutanés persistent. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4). La posologie de 200 mg une fois par jour de VIRAMUNE ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

Tout traitement par la névirapine interrompu pendant plus de sept jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines.

Il existe des manifestations de toxicité du produit nécessitant l'interruption du traitement par NEVIRAPINE STRAVENCON (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

La névirapine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, sous dialyse, une dose additionnelle de 200 mg de névirapine après chaque dialyse est recommandée. Les patients avec une CLcr \geq 20 ml/min ne nécessitent pas d'adaptation de dose, voir rubrique 5.2.

Insuffisance hépatique

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, voir rubrique 4.3). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ne nécessitent pas d'adaptation de dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Les comprimés de NEVIRAPINE STRAVENCON dosés à 200 mg, selon la posologie décrite ci-dessus, conviennent aux enfants les plus grands, notamment les adolescents, de moins de 16 ans et pesant plus de 50 kg ou dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 m² selon la formule de Mosteller. Pour les enfants de ce groupe d'âge pesant moins de 50 kg ou dont la surface corporelle est inférieure à 1,25 m², la névirapine est disponible sous forme de suspension buvable dont la posologie peut être ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la névirapine 50 mg/5 ml suspension buvable).

Enfants âgés de moins de trois ans

Une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour les patients âgés de moins de 3 ans et pour toutes les autres tranches d'âge (veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit respectif).

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris avec une boisson et ils ne doivent être ni écrasés ni mâchés. NEVIRAPINE STRAVENCON peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ré-administration aux patients chez qui le traitement a été interrompu définitivement à la suite d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

En cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) ou en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale.

Ré-administration à des patients ayant présenté, lors d'un précédent traitement par la névirapine, des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 5 fois la valeur normale, et chez lesquels des anomalies fonctionnelles hépatiques sont réapparues lors de la ré-administration de la névirapine (voir rubrique 4.4).

Co-administration avec les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) du fait du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction des effets cliniques de la névirapine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NEVIRAPINE STRAVENCON doit être administré en association à au moins deux autres agents antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

NEVIRAPINE STRAVENCON ne doit pas être utilisé comme seul traitement antirétroviral étant donné qu'un

antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale.

Les 18 premières semaines du traitement par la névirapine constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell) et d'hépatite/insuffisance hépatique graves.

Le risque de réactions hépatiques ou cutanées est plus grand au cours des 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque de développer une réaction hépatique demeure au-delà de cette période, et la surveillance doit être poursuivie à intervalle régulier. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé (> 250/mm³ chez les femmes adultes et > 400/mm³ chez les hommes adultes) lors de l'initiation du traitement par la névirapine sont associés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques si le patient a une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable - c'est-à-dire une concentration ≥ 50 copies/ml - à l'instauration du traitement par la névirapine.

Etant donné que des cas d'hépatotoxicité graves et menaçant le pronostic vital ont été observés lors des essais contrôlés et non contrôlés conduits principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ml, le traitement par la névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes adultes avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³ dont la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 est détectable, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.

Dans certains cas, l'atteinte hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement par la névirapine ne doit pas être réintroduit à la suite de réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

La dose recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période initiale de 14 jours (voir rubrique 4.2).

Atteintes cutanées

Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, y compris des cas fatals, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, principalement au cours des 6 premières semaines du traitement. Il s'agit de cas de syndrome de Stevens-Johnson, de cas de syndrome de Lyell et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et des atteintes viscérales. Les patients doivent être étroitement surveillés au cours des 18 premières semaines de traitement. En cas de survenue d'une éruption isolée, son évolution doit être étroitement surveillée.

L'administration de la névirapine doit être définitivement interrompue dans tous les cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou d'une éruption accompagnée de symptômes généraux (tels que fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, oedème de la face, douleur musculaire ou articulaire ou malaise général), y compris en cas de syndrome de Stevens-Johnson, ou de syndrome de Lyell. La névirapine doit être interrompue définitivement chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux et d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale), voir rubrique 4.4.

L'administration de NEVIRAPINE STRAVENCON à une dose supérieure à la posologie recommandée est susceptible d'accroître la fréquence et la gravité des effets indésirables cutanés comme les syndromes de Stevens-Johnson et les syndromes de Lyell.

Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de NEVIRAPINE STRAVENCON.

L'administration concomitante de prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours de traitement par NEVIRAPINE STRAVENCON), ne semble pas réduire l'incidence des éruptions cutanées liées au traitement par la névirapine, et pourrait être associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des éruptions cutanées au cours des 6 premières semaines de traitement par la névirapine.

Certains facteurs de risque, favorisant la survenue d'atteintes cutanées graves, ont été identifiés : non-respect de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg par jour, et délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation médicale. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée que les hommes, qu'elles reçoivent ou non un traitement comprenant la névirapine.

Il est recommandé d'expliquer aux patients qu'une des principales manifestations de toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée et d'éviter tout retard entre les premiers symptômes et la consultation médicale. La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Leur apparition doit donc être étroitement surveillée chez les patients traités au cours

de cette période. Les patients doivent également être informés qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée au cours des deux premières semaines de traitement, la posologie de NEVIRAPINE STRAVENCON ne doit pas être augmentée tant que persiste l'éruption cutanée. La posologie de 200 mg une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

En cas de survenue d'une éruption cutanée, sévère ou s'accompagnant de signes généraux (par exemple fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, oedème de la face, douleurs musculaires ou articulaires, malaise général), le patient doit interrompre le traitement et consulter immédiatement un médecin. La névirapine ne doit pas être ré-administrée dans ce cas.

En cas de survenue d'un rash possiblement associé à la prise de la névirapine, les tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère des taux d'ASAT ou ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale, doivent arrêter définitivement le traitement par la névirapine.

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale), le traitement par la névirapine doit être immédiatement interrompu et ne doit pas être réintroduit (voir rubrique 4.3).

Atteintes hépatiques

Des manifestations d'hépatotoxicité sévères, menaçant le pronostic vital, sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante. Les 18 premières semaines de traitement sont une période critique qui nécessite une surveillance étroite. Le risque de réaction hépatique est plus important pendant les 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque est toujours présent après cette période et une surveillance doit être maintenue à intervalles réguliers pendant tout le traitement.

Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées et/ou hépatiques liées à la prise de névirapine.

Des taux d'ALAT ou d'ASAT élevés supérieurs à 2,5 fois la valeur normale et/ou une co-infection avec les virus de l'hépatite chronique virale B et/ou C au début du traitement antirétroviral sont associés à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques au cours du traitement antirétroviral en général, y compris avec la névirapine .

Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé à l'instauration du traitement par la névirapine chez les patients naïfs sont associés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables hépatiques. Les femmes ont 3 fois plus de risque que les hommes de présenter des réactions hépatiques symptomatiques, souvent associées à un rash (5,8 % vs 2,2 %), et les patients naïfs, de sexe féminin ou masculin, avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et présentant des taux élevés de CD4 lors de l'initiation du traitement par la névirapine ont également un risque plus élevé de réactions hépatiques symptomatiques avec la névirapine. Au cours d'une étude rétrospective, conduite principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ml, les femmes ayant des taux de CD4 > 250 cellules/mm³ avaient un risque 12 fois plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques symptomatiques en comparaison aux femmes ayant des taux de CD4 < 250 cellules/mm³ (11 % vs 0,9 %). Une augmentation du risque était observée chez les hommes avec une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable et des taux de CD4 > 400 cellules/mm³ par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm³ (6,3 % vs 1,2 %). Ce risque accru de toxicité basé sur des valeurs seuils du taux de CD4 n'a pas été observé chez les patients avec une charge virale du VIH-1 indétectable (c'est-à-dire une concentration < 50 copies/ml).

Les patients doivent être informés que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations majeures de la toxicité de la névirapine, et qu'elles exigent une surveillance étroite au cours des 18 premières semaines de traitement. Ils doivent être informés de la nécessité d'arrêter la névirapine en cas de survenue de symptômes évocateurs d'une hépatite et de consulter immédiatement un médecin, qui effectuera des tests de la fonction hépatique.

Surveillance hépatique

Un bilan biochimique incluant les paramètres fonctionnels hépatiques doit être effectué avant le début du traitement par la névirapine et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques ont été fréquemment décrites, elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine. Une élévation asymptomatique des Gamma-GT ne nécessite pas l'arrêt du traitement par la névirapine.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, lors du 3^{ème} mois, puis régulièrement. La fonction hépatique doit être contrôlée en cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d'une hépatite et/ou d'une réaction d'hypersensibilité.

En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT à des valeurs supérieures ou égales à 2,5 fois la valeur normale avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être contrôlée plus fréquemment lors de visites de suivi régulières. La névirapine ne doit pas être administrée en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale (voir rubrique 4.3).

Les médecins et les patients doivent être vigilants en ce qui concerne les signes précoces ou les symptômes d'hépatite (anorexie, nausées, ictère, bilirubinurie, selles décolorées, hépatomégalie ou douleur hépatique à la palpation). Les patients doivent être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide en cas de survenue de ces symptômes.

En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 5 fois la normale pendant le traitement, la névirapine doit être immédiatement arrêtée. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, de rash, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une ré-administration de la névirapine peut être envisagée, au cas par cas, à la dose initiale de 200 mg par jour pendant 14 jours puis en augmentant cette dose à 400 mg par jour. Dans ce cas une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, le traitement par la névirapine doit être définitivement arrêté.

En cas de survenue de manifestations cliniques d'hépatite, caractérisées par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère ET des anomalies biologiques (anomalie modérée à sévère des paramètres biologiques hépatiques à l'exception des gamma-GT)), la névirapine doit être définitivement arrêtée. NEVIRAPINE STRAVENCON ne doit pas être ré-administré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de NEVIRAPINE STRAVENCON n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. NEVIRAPINE STRAVENCON est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, voir rubrique 4.3). Les résultats pharmacocinétiques suggèrent la prudence lors de l'administration de la névirapine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (Child-Pugh classe B). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Autres mises en garde

Prophylaxie post-exposition : Des cas d'hépatotoxicité grave, y compris une insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation ont été rapportés chez des individus non infectés par le VIH ayant reçu des doses répétées de NEVIRAPINE STRAVENCON à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation de NEVIRAPINE STRAVENCON à titre de prophylaxie post-exposition et particulièrement en termes de durée de traitement n'a été réalisée ; en conséquence, cette utilisation est fortement déconseillée.

La névirapine associée à d'autres traitements anti-rétroviraux n'étant pas un traitement curatif des patients infectés par le VIH-1, des pathologies dues à la progression de l'infection ne sont pas exclues sous traitement, y compris des infections opportunistes.

Aucune donnée n'indique que la névirapine associée à d'autres traitements anti-rétroviraux puisse éliminer le risque de transmission du VIH-1 par voie sexuelle ou sanguine.

Il faut déconseiller aux patientes traitées par NEVIRAPINE STRAVENCON la prise de toute méthode hormonale autre que l'acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. L'association à une méthode de contraception mécanique est donc recommandée (par exemple préservatif masculin). Cette méthode de contraception permet de plus de réduire le risque de transmission du VIH. Si un traitement postménopausique à base d'hormones est utilisé, son efficacité thérapeutique doit être surveillée en cas de traitement concomitant par névirapine.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement tels qu'une plus longue durée de traitement anti-rétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée au dosage effectué à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Au cours d'études cliniques, NEVIRAPINE STRAVENCON a été associé à une augmentation du HDL-cholestérol et à une amélioration globale du rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol. Cependant, en l'absence d'études spécifiques menées sur le rôle éventuel de la névirapine dans la modification du risque cardio-vasculaire chez les patients infectés par le VIH, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. Le choix des antirétroviraux doit être principalement guidé par leur efficacité antivirale. Ostéonécrose : L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement. Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée. Par ailleurs, l'association de NEVIRAPINE STRAVENCON avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : efavirenz, kétoconazole, délavirdine, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), bocéprévir, fosamprénavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Une granulocytopenie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque augmenté de granulocytopenie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La névirapine est un inducteur des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6.

Le phénomène d'induction métabolique est maximal deux à quatre semaines après l'initiation du traitement.

En cas de co-administration, la névirapine peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments substrats des systèmes enzymatiques CYP3A et CYP2B6. Il est recommandé de contrôler l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450, associés à la névirapine.

L'absorption de la névirapine n'est pas modifiée par la prise de nourriture, les traitements antiacides, ou les médicaments contenant un tampon alcalin.

Les données d'interaction présentées correspondent aux valeurs des moyennes géométriques avec un intervalle de confiance de 90% (90% IC) quand ces données sont disponibles. ND = Non Déterminé, ↑ = Augmenté, ↓ = Diminué, ↔ = Pas d'effet

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co- administration
ANTI-INFECTIEUX		
Antiretroviraux		

INTIs		
Didanosine 100 - 150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} ND Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	La didanosine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.
Lamivudine 150 mg deux fois par jour	La clairance apparente et le volume de distribution de la lamivudine n'ont pas été modifiés suggérant que la névirapine n'a aucun effet inducteur sur la clairance de la lamivudine.	La lamivudine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.
Stavudine : 30/40 mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} ND Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Névirapine : les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.	La stavudine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour	Les concentrations plasmatiques de ténofovir ne sont pas modifiées lors de co-administration avec de la névirapine. Les concentrations plasmatiques de névirapine n'ont pas été modifiées par la co-administration de ténofovir.	Le ténofovir et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.
Zidovudine 100 - 200 mg trois fois par jour	Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C _{min} ND Zidovudine C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Névirapine : ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la zidovudine.	La zidovudine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique. Une granulocytopénie est fréquemment associée à la zidovudine. Par conséquent, les patients recevant de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine et particulièrement les patients pédiatriques et ceux recevant des doses élevées de zidovudine ou les patients présentant une insuffisance médullaire, en particulier ceux à un stade avancé de la maladie liée au VIH, ont un risque augmenté de granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.
INNTIs		

<p>Efavirenz 600 mg une fois par jour</p>	<p>Efavirenz ASC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>L'association éfavirenz et névirapine n'est pas recommandée à cause d'une toxicité accrue et de l'absence de bénéfice en terme d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul.</p>
<p>IPs</p>		
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour</p>	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg :</u> Atazanavir/r ASC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg :</u> Atazanavir/r ASC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparé à 300/100 mg sans névirapine)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Névirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Névirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	<p>L'association atazanavir/ritonavir et névirapine n'est pas recommandée.</p>
<p>Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour</p>	<p>Darunavir ASC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	<p>Le darunavir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.</p>
<p>Fosamprénavir 1400 mg deux fois par jour</p>	<p>Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprénavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-</p>	<p>La co-administration de fosamprénavir et de névirapine n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir.</p>

	1,37)	
Fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	<p>Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-1,03)</p> <p>Amprénavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96)</p> <p>Amprénavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p> <p>Névirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35)</p> <p>Névirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Le fosamprénavir/ritonavir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	<p><u>Chez des patients adultes :</u></p> <p>Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98)</p> <p>Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74)</p> <p>Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg (4 capsules molles) ou 500/125 mg (5 comprimés à 100/25 mg chacun) deux fois par jour, au cours d'un repas, est recommandée en cas d'association à névirapine. Aucun ajustement posologique de névirapine n'est nécessaire lors d'une co-administration avec du lopinavir
Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m ² deux fois par jour	<p><u>Chez l'enfant :</u></p> <p>Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09)</p> <p>Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82)</p> <p>Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m ² deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est co-administré avec névirapine, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
Nelfinavir 750 mg trois fois par jour	<p>Nelfinavir</p> <p>ASC ↔ 1,06 (0,78-1,14)</p> <p>C_{min} ↔ 0,68 (0,50-1,5)</p> <p>C_{max} ↔ 1,06 (0,92-1,22)</p> <p>Métabolite Nelfinavir M8 :</p> <p>ASC ↓ 0,38 (0,30-0,47)</p> <p>C_{min} ↓ 0,34 (0,26-0,45)</p> <p>C_{max} ↓ 0,41 (0,32-0,52)</p> <p>Névirapine : les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.</p>	Le nelfinavir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Ritonavir 600 mg deux fois par jour	<p>Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07)</p> <p>Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14)</p> <p>Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-</p>	Le ritonavir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.

	1,07) Névirapine : la co-administration de ritonavir ne produit pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de névirapine.	
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles avec le saquinavir capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.	Le saquinavir/ritonavir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Aucune étude spécifique d'interaction n'a été conduite. Les données limitées issues d'une étude de phase IIa chez des patients infectés par le VIH ont montré une diminution de 20% de la C _{min} de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Inhibiteurs d'entrée		
Enfuvirtide	En raison du métabolisme de l'enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et la névirapine.	L'enfuvirtide et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) (comparé à des valeurs historiques) Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées ; aucun effet n'est attendu.	Le maraviroc et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Inhibiteurs d'intégrase		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. Aucune interaction n'est attendue entre le raltégravir et la névirapine, en raison du métabolisme du raltégravir.	Le raltégravir et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Antibiotiques		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)	L'exposition à la clarithromycine a été diminuée de façon significative, l'exposition au métabolite 14-OH a été augmentée. Le métabolite actif ayant une

	<p>Métabolite 14-OH clarithromycine ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,26</p> <p>Névirapine C_{min} ↑ 1,28</p> <p>Névirapine C_{max} ↑ 1,24 (comparé à des valeurs historiques)</p>	<p>activité réduite contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée.</p> <p>Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.</p>
Rifabutine 150 ou 300 mg une fois par jour	<p>Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74).</p> <p>Métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68).</p> <p>Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9 %) par rapport à des données de référence, sans signification clinique, a été rapportée.</p>	<p>Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de la névirapine n'a été observé. La rifabutine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité inter patient, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine, et peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine. Par conséquent, une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante.</p>
Rifampicine 600 mg une fois par jour	<p>Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>Rifampicine C_{min} ND</p> <p>Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Névirapine ASC ↓ 0,42</p> <p>Névirapine C_{min} ↓ 0,32</p> <p>Névirapine C_{max} ↓ 0,50 comparé à des valeurs historiques</p>	<p>La co-administration de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p> <p>La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients co- infectés par la tuberculose et sous traitement par névirapine.</p>
Antifongiques		
Fluconazole 200 mg une fois par jour	<p>Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p> <p>Fluconazole C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01)</p> <p>Fluconazole C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p>	<p>La prescription concomitante de ces deux médicaments doit s'accompagner de la plus grande prudence et les patients doivent être surveillés étroitement du fait du risque d'augmentation de l'exposition à la névirapine.</p>

	Névirapine : ↑ 100 % par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.	
Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole C _{min} ↓ 0,13 Itraconazole C _{max} ↓ 0,62 Névirapine : il n'y a pas eu de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.	Une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante.
Kétoconazole 400 mg une fois par jour	Kétoconazole ASC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Kétoconazole C _{min} ND Kétoconazole C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Névirapine : concentrations plasmatiques : ↑ 1,15 - 1,28 % (comparé à des valeurs historiques)	La co-administration de kétoconazole et de névirapine n'est pas recommandée
ANTIACIDES		
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. Névirapine C _{min} ↑ 1,07	La cimétidine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.
ANTITHROMBOTIQUES		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent anti-thrombotique) est complexe, avec un risque, aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.	Une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.
CONTRACEPTIFS		
Acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) 150 mg tous les 3 mois	DMPA ASC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Névirapine ASC ↑ 1,20 Névirapine C _{max} ↑ 1,20	La co-administration de la névirapine n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par le DMPA. Le DMPA et la névirapine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Ethinyl estradiol (EE) 0,035 mg	EE ASC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes. Traités par névirapine (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que
Noréthindrone (NET) 1,0 mg une fois par jour	NET ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93)	

	NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	le DMPA en association avec la névirapine n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
SUBSTITUTIFS AUX OPIACES		
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone C _{min} ND Méthadone C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Les patients sous méthadone initiant un traitement par névirapine doivent être surveillés pour un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
PRODUITS A BASE DE PLANTES		
<i>Hypericum perforatum</i> (Millepertuis)	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à la névirapine (voir rubrique 4.3). Si un patient est déjà traité par du millepertuis, il faut vérifier les concentrations sériques de névirapine et si possible la charge virale et arrêter le millepertuis. Suite à l'arrêt du millepertuis, les concentrations de névirapine peuvent augmenter. Une adaptation posologique de névirapine peut être nécessaire. L'effet inducteur peut se prolonger pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du millepertuis.

Autres informations :

Métabolites de la névirapine : Des études menées sur microsomes hépatiques humains indiquent que la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine n'est pas affectée par la présence des produits suivants : dapsonne, rifabutine, rifampicine et triméthoprime-sulfaméthoxazole. En revanche, le kétoconazole et l'érythromycine ont significativement inhibé la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine.

4.6. Grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants / Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser de contraceptifs oraux comme unique moyen de contraception car la névirapine risque de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Les données disponibles actuellement concernant les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité foeto/néonatale ou entraînant des malformations. Aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible à ce jour. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors des études de toxicité sur la reproduction menées chez la rate et la lapine gestantes (voir rubrique 5.3). Aucune étude contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte. La prudence est recommandée en cas de prescription de la névirapine chez la femme enceinte (voir rubrique 4.4). L'hépatotoxicité étant plus fréquente chez la femme avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable (≥ 50 copies/ml), ces éléments doivent être pris en considération lors de la décision thérapeutique (voir rubrique 4.4). Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour affirmer que l'absence de risque accru de toxicité observé chez les femmes préalablement traitées, avec une charge virale indétectable (charge virale plasmatique de VIH-1 <50 copies/ml) et un taux de CD4 >250 cellules/mm³, qui débutent un traitement par la névirapine s'applique également aux femmes enceintes. Toutes les études randomisées sur ce sujet ont

spécifiquement exclu les femmes enceintes et les femmes enceintes étaient sous-représentées dans les études de cohorte ainsi que dans les méta-analyses.

Allaitement

La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission postnatale du virus et d'interrompre l'allaitement en cas d'instauration d'un traitement par la névirapine.

Fécondité

Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fécondité chez le rat.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tel qu'une fatigue, au cours du traitement par NEVIRAPINE STRAVENCON. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Si les patients se sentent fatigués, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire une voiture ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours des études cliniques, les effets indésirables le plus souvent décrits et imputés à la névirapine ont été des cas d'éruption cutanée, de réactions allergiques, d'hépatites, des tests de la fonction hépatique anormaux, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de douleurs abdominales, d'asthénie, de fièvre, de céphalées, et de myalgies.

L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de névirapine montre que les effets indésirables les plus graves sont les cas de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique et les réactions cutanées avec éosinophilie et symptômes généraux (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et atteinte rénale). Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (voir rubrique 4.4).

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, pouvant être associés à l'administration de névirapine, ont été rapportés : l'estimation de leur fréquence de survenue est basée sur l'analyse groupée des données des études cliniques concernant les effets indésirables considérés comme associés au traitement par névirapine.

Les fréquences de survenue sont définies par la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : granulocytopénie.

Peu fréquent : anémie.

Affections du système immunitaire

Fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angioedème, urticaire).

Peu fréquent : réaction anaphylactique.

Rare : éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes généraux

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées.

Affections hépato-biliaires

Fréquent : hépatite (incluant des cas d'hépatotoxicité sévères et menaçant le pronostic vital) (1,9 %).

Peu fréquent : ictère.

Rare : hépatite fulminante (pouvant être fatale).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : rash (12,5 %).

Peu fréquent : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal) (0,2 %), angioedème, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgies, myalgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : pyrexie, fatigue.

Investigations

Fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyl-transférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hyper-transaminasémie)

Peu fréquent : diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle

Description de certains effets indésirables

Dans l'étude 1100.1090 au cours de laquelle la majorité de ces effets indésirables (n=28) a été rapportée, l'incidence des cas de granulocytopénies a été plus importante chez les patients sous placebo (3,3 %) que chez les patients sous névirapine (2,5 %).

La réaction anaphylactique a été identifiée au cours de la surveillance après commercialisation mais n'a pas été observée au cours des études cliniques contrôlées, randomisées. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine dans les études cliniques randomisées contrôlées (n=2 718).

La diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle ont été observées au cours des études cliniques lors de la co-administration de ténofovir/emtricitabine.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration de la névirapine en association à d'autres agents antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique et thrombocytopénie. Ces effets indésirables sont fréquemment observés avec d'autres agents antirétroviraux et peuvent survenir lorsque la névirapine est administrée en association avec ces agents. Il est cependant peu probable que ces effets indésirables soient liés au traitement par la névirapine. Rarement, des syndromes d'insuffisance hépato-rénale ont été rapportés.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Peau et tissu sous-cutané

Les manifestations les plus fréquentes de la toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Les troubles de ce type ont été imputés à névirapine chez 12,5 % des patients ayant reçu névirapine en

association à d'autres antirétroviraux lors des études contrôlées.

Les éruptions cutanées sont habituellement d'intensité légère à modérée et à type d'éruptions érythémateuses maculo-papuleuses s'accompagnant ou non de prurit et localisées au tronc, à la face et aux membres. Des cas d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, angioœdème et urticaire) ont été rapportés. Les éruptions cutanées surviennent seules ou dans un contexte de réactions cutanées avec éosinophilie et symptômes généraux, caractérisées par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale.

Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital sont survenues chez des patients traités par la névirapine, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell. Des cas fatals de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de réactions cutanées avec éosinophilie et symptômes généraux ont été rapportés. La majorité des éruptions sévères est survenue au cours des 6 premières semaines de traitement nécessitant parfois une hospitalisation (une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans un cas) (voir rubrique 4.4).

Foie et voies biliaires

Les anomalies biologiques observées le plus fréquemment sont des augmentations des paramètres fonctionnels hépatiques (ALAT, ASAT, Gamma-GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines). Les élévations asymptomatiques des Gamma-GT sont les événements les plus fréquents. Des cas d'ictères ont été rapportés. Des cas d'hépatite (hépatotoxicité sévère menaçant le pronostic vital, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante) sont survenus chez des patients traités par la névirapine. Le meilleur élément de pronostic pour la survenue des effets indésirables hépatiques graves était l'élévation des paramètres fonctionnels hépatiques par rapport aux valeurs basales. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique chez 361 enfants dont la majorité recevait un traitement associant ZDV et/ou ddI, les effets indésirables liés à l'administration de la névirapine et rapportés le plus fréquemment ont été comparables aux effets indésirables observés chez les adultes. Des cas de granulocytopenie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique en ouvert (ACTG 180), les cas de granulocytopenie considérés comme liés au traitement ont été observés chez 5/37 patients (13,5 %). Dans l'étude ACTG 245 menée en double aveugle contrôlée versus placebo, la fréquence des cas de granulocytopenie graves considérés comme liés au traitement était de 5/305 (1,6 %). Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de transition de Stevens-Johnson/Lyell ont été rapportés dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu de la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à NEVIRAPINE STRAVENCON ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Ils se sont manifestés par des œdèmes, des érythèmes noueux, une asthénie, de la fièvre, des céphalées, des insomnies, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, élévation des transaminases et une perte de poids.

Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement par la névirapine.

Population pédiatrique

Un cas de surdosage accidentel massif chez un nouveau-né a été rapporté. La dose ingérée était égale à 40 fois la dose recommandée de 2 mg/kg/jour. Une légère neutropénie isolée et une hyperlactatémie ont été observées, qui ont disparu spontanément en une semaine sans aucune complication clinique.

Un an plus tard, le développement de l'enfant restait normal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), code ATC J05AG01.

Mécanisme d'action

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1.

La névirapine est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1, mais n'a aucun effet inhibiteur biologiquement significatif sur la transcriptase inverse du VIH-2 ou sur les ADNpolymérase α , β , γ ou δ des eucaryotes.

Activité antivirale *in vitro*

La valeur médiane de la concentration inhibitrice à 50 % (CE50) de la névirapine a été de 63 nM contre un ensemble d'isolats du VIH-1 du groupe M, de sous-types A, B, C, D, F, G et H, et de formes recombinantes circulantes (circulating recombinant forms, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG et CRF12_BF se répliquant dans des cellules humaines embryonnaires de rein 293. Dans un ensemble de 2 923 isolats cliniques du VIH-1 principalement de sous-type B, la valeur moyenne de la CE50 a été de 90 nM. Des valeurs similaires de la CE50 sont obtenues lorsque l'activité antivirale de la

névirapine est mesurée dans des cellules mononuclées du sang périphérique, des macrophages dérivés de monocytes ou une lignée cellulaire lymphoblastoïde. La névirapine n'a aucune activité antivirale en culture cellulaire contre des isolats de VIH-1 de groupe O ou des isolats du VIH-2.

La névirapine en association avec l'éfavirenz a montré une forte activité antagoniste contre le VIH-1 *in vitro* (voir rubrique 4.5) et a montré des effets additifs à antagonistes avec l'inhibiteur de protéase ritonavir ou avec l'inhibiteur de fusion enfuvirtide. La névirapine en association avec les inhibiteurs de protéase amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir et tipranavir, et avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine a montré une activité contre le VIH-1 additive à synergique. L'activité *in vitro* anti-VIH-1 de la névirapine a été antagonisée par l'adéfovir, médicament contre le virus de l'hépatite B, et par la ribavirine, médicament contre le virus de l'hépatite C.

Résistances

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite (de 100 à 250 fois) à la névirapine émergent dans des cultures cellulaires. L'analyse génotypique a montré l'existence des mutations Y181C et/ou V106A sur le gène de la transcriptase inverse du VIH-1 en fonction de la souche virale et de la lignée cellulaire utilisées. Le délai d'apparition d'une résistance à la névirapine dans les cultures cellulaires n'a pas été modifié lorsque la névirapine a été utilisée en association avec plusieurs autres INNTI.

L'analyse génotypique des isolats provenant de patients naïfs de traitement antirétroviral présentant un échec virologique (n = 71) recevant la névirapine une fois par jour (n = 25) ou deux fois par jour (n = 46) en association avec la lamivudine et la stavudine pendant 48 semaines a montré que les isolats provenant respectivement de 8 patients sur 25 et de 23 patients sur 46 contenaient au moins l'une des substitutions associées à une résistance aux INNTI suivantes : Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

Résistances croisées

L'émergence rapide de souches du VIH présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée *in vitro*. Une résistance croisée avec la délavirdine et l'éfavirenz est attendue en cas d'échec virologique avec la névirapine. En fonction des résultats des tests de résistance, un traitement contenant l'étravirine pourrait être utilisé par la suite. Une résistance croisée entre la névirapine et les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'intégrase ou les inhibiteurs d'entrée est improbable dans la mesure où les cibles enzymatiques impliquées sont différentes. De même, le risque d'une résistance croisée entre la névirapine et les INTI est faible dans la mesure où les molécules ont des sites de liaison différents sur la transcriptase inverse.

Résultats cliniques

NEVIRAPINE STRAVENCON a été évalué pour le traitement des patients naïfs et pour celui des patients préalablement traités par des antirétroviraux.

Études menées chez des patients naïfs de traitement

Étude 2NN

L'étude sur l'administration de deux INNTI (2NN), randomisée, en ouvert, multicentrique et prospective, a

comparé deux INNTI, la névirapine et éfavirenz, administrés individuellement et simultanément.

1 216 patients naïfs de traitement antirétroviral présentant une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 >5 000 copies/ml à l'inclusion ont reçu les traitements suivants : NEVIRAPINE STRAVENCON 400 mg une fois par jour, NEVIRAPINE STRAVENCON 200 mg deux fois par jour, éfavirenz 600 mg une fois par jour ou NEVIRAPINE STRAVENCON (400 mg) et éfavirenz (800 mg) une fois par jour, plus stavudine et lamivudine pendant 48 semaines.

Le critère principal, l'échec thérapeutique, a été défini comme une diminution inférieure à 1 log₁₀ de la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 au cours des 12 premières semaines, ou deux mesures consécutives de plus de 50 copies/ml à partir de la semaine 24, ou une progression de la maladie.

L'âge médian a été de 34 ans et environ 64 % des patients étaient des hommes, la numération médiane des lymphocytes CD4 a été de 170 et 190 cellules par mm³ dans les groupes NEVIRAPINE STRAVENCON deux fois par jour et éfavirenz, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les caractéristiques démographiques à l'inclusion entre les groupes de traitement.

La comparaison principale d'efficacité prédéterminée a été effectuée entre le traitement par NEVIRAPINE STRAVENCON deux fois par jour et le traitement par éfavirenz.

Le traitement par névirapine deux fois par jour et par éfavirenz n'étaient pas significativement différents (p=0,091) en terme d'efficacité, mesurée par l'échec thérapeutique, ou les éléments de l'échec thérapeutique dont l'échec virologique.

L'utilisation simultanée de névirapine (400 mg) et d'éfavirenz (800 mg) a été associée à la plus forte fréquence d'événements indésirables cliniques et au plus fort taux d'échec thérapeutique (53,1%).

L'association de névirapine et d'éfavirenz n'ayant pas montré d'efficacité additionnelle et ayant entraîné plus d'événements indésirables que chacun des traitements utilisé séparément, cette association n'est pas recommandée.

Vingt pour cent des patients ayant reçu la névirapine deux fois par jour et 18% des patients ayant reçu l'éfavirenz ont eu au moins un événement indésirable clinique de grade 3 ou 4. Une hépatite clinique, rapportée en tant qu'événement indésirable clinique, est survenue chez 10 patients (2,6%) recevant la névirapine deux fois par jour et 2 patients (0,5%) recevant l'éfavirenz. La proportion de patients avec au moins une toxicité hépatique biologique de grade 3 ou 4 a été de 8,3% pour la névirapine deux fois par jour et de 4,5% pour l'éfavirenz. Parmi les patients avec une toxicité hépatique biologique de grade 3 ou 4, la proportion de ceux co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C a été de 6,7% et de 20% dans le groupe névirapine deux fois par jour, et de 5,6% et 11,1% dans le groupe éfavirenz.

Suivi à 3 ans de l'étude 2NN

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective comparant l'efficacité antivirale à 3 ans de NEVIRAPINE STRAVENCON et de l'éfavirenz en association à la stavudine et la lamivudine chez les patients ayant participé à l'étude 2NN, de la semaine 49 à la semaine 144. Les patients ayant participé à l'étude 2NN, qui faisaient encore l'objet d'un suivi actif à la semaine 48 lorsque l'étude s'est interrompue, et qui étaient encore traités dans le centre de l'étude, ont été sollicités pour participer à cette étude. Le critère principal de l'étude (pourcentage de patients ayant présenté des échecs thérapeutiques) et les critères secondaires de l'étude, ainsi que le schéma thérapeutique principal, ont été similaires à ceux de l'étude originale 2NN.

Une réponse durable à NEVIRAPINE STRAVENCON pendant au moins 3 ans a pu être documentée par cette étude et l'équivalence avec une marge de 10 % a été démontrée entre NEVIRAPINE STRAVENCON 200 mg deux fois par jour et éfavirenz en ce qui concerne l'échec thérapeutique. Le critère principal (p = 0,92) et les critères secondaires n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre l'éfavirenz et NEVIRAPINE STRAVENCON.

200 mg deux fois par jour.

Études menées chez des patients prétraités

Étude NEFA

L'étude NEFA, randomisée, prospective et contrôlée, a évalué différentes options thérapeutiques chez des patients présentant une charge virale indétectable, dont le schéma thérapeutique comprenant des inhibiteurs de la protéase (IP) était remplacé par NEVIRAPINE STRAVENCON, éfavirenz ou abacavir. 460 adultes, dont les charges virales plasmatiques d'ARN du VIH-1 étaient inférieures à 200 c/ml au moins au cours des six derniers mois, et traités par deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et au moins un IP, ont été randomisés pour remplacer l'inhibiteur de la protéase par NEVIRAPINE STRAVENCON (155 patients), éfavirenz (156) ou abacavir (149).

Le critère principal de l'étude a été le décès, la progression vers un syndrome d'immunodéficience acquise, ou

une augmentation des charges virales d'ARN du VIH-1 au-delà de 200 copies par millilitre.

À 12 mois, les estimations de Kaplan-Meier de la probabilité de satisfaire le critère ont été de 10 % dans le groupe NEVIRAPINE STRAVENCON, 6 % dans le groupe éfavirenz et 13 % dans le groupe abacavir ($p = 0,10$ selon une analyse en intention de traiter).

L'incidence globale des événements indésirables a été significativement plus faible (61 patients, ou 41%) dans le groupe abacavir que dans le groupe névirapine (83 patients, ou 54%) ou dans le groupe éfavirenz (89 patients, ou 57%). Significativement moins de patients dans le groupe abacavir (9 patients, ou 6%) que dans le groupe névirapine (26 patients ou 17%) ou éfavirenz (27 patients ou 17%) ont arrêté le traitement antirétroviral assigné à cause d'événements indésirables.

Transmission materno-foetale

De nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation de NEVIRAPINE STRAVENCON dans la transmission périnatale, notamment HIVNET 012. Cette étude a démontré une réduction significative de la transmission du VIH en utilisant une dose unique de névirapine (13,1% ($n = 310$) dans le groupe NEVIRAPINE STRAVENCON, contre 25,1% ($n = 308$) dans le groupe zidovudine avec un schéma d'utilisation ultra-court ($p = 0,00063$)). La

monothérapie par NEVIRAPINE STRAVENCON a été associée à l'apparition d'une résistance aux INNTI. L'administration d'une dose unique de névirapine chez la mère ou l'enfant peut entraîner une diminution de l'efficacité

d'un traitement anti-VIH incluant la névirapine si ce traitement est ensuite initié dans les 6 mois ou moins chez ces patients. L'association d'autres antirétroviraux avec la dose unique de névirapine diminue le risque d'émergence d'une résistance à la névirapine. Lorsque d'autres médicaments antirétroviraux sont accessibles, le traitement par dose unique de NEVIRAPINE STRAVENCON doit être associé à d'autres médicaments antirétroviraux efficaces (comme indiqué dans les recommandations internationales validées).

La pertinence clinique de ces données pour les populations européennes n'a pas été établie. En outre, dans le cas où NEVIRAPINE STRAVENCON est utilisé en dose unique pour prévenir la transmission verticale de l'infection par le VIH-1, un risque d'hépatotoxicité chez la mère et chez l'enfant ne peut pas être exclu.

Population pédiatrique

Les résultats d'une analyse à 48 semaines de l'étude BI 1100.1368 conduite en Afrique du Sud ont confirmé que les doses de névirapine de 4/7 mg/kg et de 150 mg/m² étaient bien tolérées et efficaces pour le traitement de la population pédiatrique naïve de traitement antirétroviral. Une amélioration marquée du taux de CD4 était observée au bout de 48 semaines pour les deux groupes de dose. De plus, les deux doses de traitement ont été efficaces sur la réduction de la charge virale. Au cours de cette étude sur 48 semaines, aucun élément inattendu de tolérance n'a été observé dans les deux groupes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La névirapine en comprimés et suspension buvable ont fait preuve d'une biodisponibilité comparable et se sont montrés bioéquivalents jusqu'à la dose de 200 mg.

Absorption : La névirapine est facilement absorbée après administration orale (> 90 %) chez des volontaires sains et des adultes infectés par le VIH-1. La biodisponibilité absolue du comprimé à 50 mg a été de 93 ± 9 % (moyenne \pm écart-type) et celle de la solution buvable de 91 ± 8 % après l'administration d'une dose unique chez 12 adultes sains. La concentration plasmatique de la névirapine a atteint sa valeur maximale ($2 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$; $7,5$ μM) quatre heures après la prise d'une dose unique de 200 mg. Lors d'administrations répétées, les concentrations plasmatiques de la névirapine paraissent augmenter de façon linéaire avec des doses de 200 à 400 mg/jour. D'après des données de la littérature portant sur 20 patients infectés par le VIH, les concentrations C_{max} et C_{min} à l'état d'équilibre étaient respectivement de $5,74$ $\mu\text{g/ml}$ ($5,00 - 7,44$) et de $3,73$ $\mu\text{g/ml}$ ($3,20 - 5,08$) et l'ASC (Aire Sous la Courbe) de $109,0$ h $\cdot\mu\text{g/ml}$ ($96,0 - 143,5$) chez des patients prenant 200 mg de névirapine 2 fois par jour. D'autres données publiées supportent ces conclusions. L'efficacité à long terme du traitement semble vraisemblablement liée à des concentrations minimales de névirapine supérieures à $3,5$ $\mu\text{g/ml}$ chez les patients.

Distribution : La névirapine est lipophile et est essentiellement sous forme non ionisée aux pH physiologiques. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution (V_{dss}) de la névirapine a été de $1,21 \pm 0,09$ l/kg, ce qui suggère que la névirapine est largement distribuée chez l'homme. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Le taux de liaison de la névirapine aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % quand sa concentration plasmatique est de 1 à 10 $\mu\text{g/ml}$. La concentration de la névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain ($n = 6$) a été égale à 45 % (± 5 %) de la concentration plasmatique, soit un rapport voisin de la fraction non liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination : Des études *in vivo* chez l'homme et *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que la névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome

P450, donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P450, mais que d'autres isoenzymes peuvent jouer un rôle accessoire. Une étude du métabolisme et de l'excrétion a été menée chez huit volontaires sains de sexe masculin après un traitement par la névirapine à raison de 200 mg deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre suivis d'une dose unique de 50 mg de ¹⁴C-névirapine. Après récupération de $91,4 \pm 10,5$ %, de la dose radioactive administrée, il est apparu que l'excrétion était principalement urinaire ($81,3 \pm 11,1$ % contre $10,1 \pm 1,5$ % pour la voie fécale). Plus de 80% de la radioactivité urinaire correspondent à des glycuconjugués des métabolites hydroxylés. On peut en conclure que, le métabolisme par le cytochrome P450, la glycuconjugaison et l'excrétion urinaire de métabolites glycuconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez l'homme. Seule une faible fraction (< 5 %) de la radioactivité urinaire (représentant moins de 3 % de la dose totale) correspond à la molécule mère intacte, ce qui démontre que l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'excrétion de la névirapine inchangée.

Des données montrent que la névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450. La pharmacocinétique de l'auto-induction se caractérise par une augmentation voisine de 1,5 à 2 fois de la clairance apparente de la névirapine entre la première prise orale et deux à quatre semaines de traitement par 200 à 400 mg/jour. Cette auto-induction résulte également en une diminution correspondante de la demi-vie plasmatique terminale de la névirapine, qui passe d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après administration réitérée de 200 à 400 mg/jour.

Populations particulières :

Atteinte de la fonction rénale : Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine ont été comparées chez 23 patients présentant soit une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min) ou modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min), soit une atteinte rénale sévère ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), soit une insuffisance rénale, ou une insuffisance rénale phase terminale nécessitant une dialyse et chez 8 patients présentant une fonction rénale normale ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de névirapine. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite de 43.5% après une période d'exposition de 1 semaine. Une accumulation des métabolites hydroxy de la névirapine dans le plasma a également été observée. Les résultats suggèrent qu'une dose additionnelle de 200 mg de Viramune après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Par ailleurs, chez les patients ayant une clairance à la créatinine ≥ 20 ml/min, une adaptation posologique de la névirapine n'est pas nécessaire.

Atteinte de la fonction hépatique : Une étude à l'état d'équilibre a été conduite chez 46 patients ayant une fibrose hépatique, reflet de l'insuffisance hépatique, à un stade :

-léger (n=17 ; score Ishak 1-2),

-modéré (n=20 ; score Ishak 3-4),

-ou sévère (n=9 ; score Ishak 5-6, Child-Pugh classe A chez 8 patients ; le score Child-Pugh n'a pas été évalué chez un patient).

Les patients de l'étude recevaient un traitement antirétroviral comprenant NEVIRAPINE STRAVENCON 200 mg deux fois par jour pendant au moins 6 semaines avant les prélèvements pharmacocinétiques, et présentaient une durée médiane de traitement de 3,4 années. Dans cette étude, le profil pharmacocinétique en doses multiples de la névirapine et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifié.

Cependant, environ 15 % de ces patients ayant une fibrose hépatique ont présenté des concentrations résiduelles de névirapine supérieures à 9 000 ng/ml (2 fois la concentration résiduelle moyenne habituelle). Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

Au cours d'une étude pharmacocinétique avec une dose unique de névirapine 200 mg, chez des patients VIH-négatifs présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classe A, n=6 ; Child-Pugh classe B, n=4), une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient Child-Pugh B présentant une ascite, suggérant que les patients avec une aggravation de la fonction hépatique et une ascite peuvent présenter un risque d'accumulation de la névirapine dans la circulation systémique. La névirapine en doses multiples induisant son propre métabolisme, cette étude en dose unique peut ne pas refléter l'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique en doses multiples (voir rubrique 4.4).

Sexe et personnes âgées

Dans l'étude multinationale 2NN, une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 1 077 patients, incluant 391 femmes. Les femmes ont présenté une diminution de la clairance de la névirapine de 13,8 % par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Dans la mesure où ni le poids corporel ni l'Indice de Masse Corporelle (IMC) n'ont d'influence sur la clairance de la névirapine, l'influence du sexe ne peut être expliquée par le volume corporel. Les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine chez les patients infectés par le VIH-1 ne semblent pas être modifiés par l'âge (entre 19 et 68 ans), ou la race (noirs, hispaniques, caucasiens). La névirapine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Les données concernant la pharmacocinétique de la névirapine sont issues de deux sources principales : une étude sur 48 semaines chez l'enfant conduite en Afrique du Sud (BI 1100.1368) incluant 123 patients naïfs HIV-1 positifs, âgés de trois mois à 16 ans ; et une analyse consolidée de 5 protocoles du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), comprenant 495 patients âgés de 14 jours à 19 ans.

Des données pharmacocinétiques provenant de 33 patients (entre 0,77 et 13,7 ans), ayant été prélevés de la totalité des échantillons, ont démontré que la clairance de la névirapine augmentait avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Des doses de névirapine de 150 mg/m² deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m² une fois par jour) ont conduit à une moyenne géométrique ou une concentration plasmatique résiduelle moyenne entre 4 et 6 µg/ml (comme attendu d'après les données chez l'adulte). De plus, la concentration plasmatique résiduelle de névirapine observée était comparable entre les deux méthodes.

Sexe et personnes âgées

Dans l'étude multinationale 2NN, une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 1 077 patients, incluant 391 femmes. Les femmes ont présenté une diminution de la clairance de la névirapine de 13,8 % par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative. Dans la mesure où ni le poids corporel ni l'Indice de Masse Corporelle (IMC) n'ont d'influence sur la clairance de la névirapine, l'influence du sexe ne peut être expliquée par le volume corporel. Les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine chez les patients infectés par le VIH-1 ne semblent pas être modifiés par l'âge (entre 19 et 68 ans), ou la race (noirs, hispaniques, caucasiens). La névirapine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Les données concernant la pharmacocinétique de la névirapine sont issues de deux sources principales : une étude sur 48 semaines chez l'enfant conduite en Afrique du Sud (BI 1100.1368) incluant 123 patients naïfs HIV-1 positifs, âgés de trois mois à 16 ans ; et une analyse consolidée de 5 protocoles du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), comprenant 495 patients âgés de 14 jours à 19 ans.

Des données pharmacocinétiques provenant de 33 patients (entre 0,77 et 13,7 ans), ayant été prélevés de la totalité des échantillons, ont démontré que la clairance de la névirapine augmentait avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Des doses de névirapine de 150 mg/m² deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m² une fois par jour) ont conduit à une moyenne géométrique ou une concentration plasmatique résiduelle moyenne entre 4 et 6 µg/ml (comme attendu d'après les données chez l'adulte). De plus, la concentration plasmatique résiduelle de névirapine observée était comparable entre les deux méthodes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques, basées sur les études classiques (de sécurité, pharmacologie, toxicité à doses répétées, génotoxicité) n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'espèce humaine autres que ceux observés dans les essais cliniques. Les études de carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, croscarmellose sodique, povidone (K30), silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium) contenant 14, 60 ou 120 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

STRAVENCON LIMITED

Landmark house
17 hanover square
W1s 1hu London
Royaume - uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 280 081-6 ou 34009 280 081 6 9 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 280 082-2 ou 34009 280 082 2 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 587 200-6 ou 34009 587 200 6 2 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.