

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viramune 200 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 318 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, ovales, biconvexes. Un côté est gravé du code « 54 193 », avec une ligne séparatrice entre « 54 » et « 193 ». L'autre côté est marqué du symbole du laboratoire pharmaceutique. La barre de cassure n'est pas destinée à fractionner le comprimé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Viramune 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 4.2).

L'expérience acquise avec Viramune 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 Viramune doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune (voir rubrique 4.4).

#### *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 Viramune 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>, Viramune 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 Viramune 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. Viramune 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**

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

Viramune 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 ( $> 250/\text{mm}^3$  chez les femmes adultes et  $> 400/\text{mm}^3$  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  $\geq 50$  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/ $\text{mm}^3$  ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/ $\text{mm}^3$  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, œdème 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 Viramune 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 Viramune.

L'administration concomitante de prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours de traitement par Viramune), 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 Viramune 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, œdème 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm<sup>3</sup> (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 anomalies fonctionnelles hépatiques ont été constatées chez des patients traités par la névirapine, dans certains cas, au cours des premières semaines de 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<sup>ème</sup> 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. Viramune 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 sécurité et l'efficacité de Viramune chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies. Viramune 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 Viramune à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation de Viramune 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.

Il faut déconseiller aux patientes traitées par Viramune 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.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Au cours d'études cliniques, Viramune 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, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. De plus, il n'a pas été démontré que Viramune entraîne des troubles de la glycémie.

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 et l'hépatite auto-immune) 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 Viramune avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : efavirenz, kétoconazole, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), fosamprenavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Une granulocytopénie 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 granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.

Lactose : Viramune comprimés contient 636 mg de lactose par dose journalière maximale recommandée. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### 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
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antiretroviraux</b>		
<b>INTIs</b>		
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C <sub>min</sub> ND Didanosine C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	La didanosine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Emtricitabine	L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes humaines du cytochrome P450.	Viramune et l'emtricitabine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Abacavir	Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450.	Viramune et l'abacavir peuvent être associés 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Stavudine: 30/40 mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C <sub>min</sub> ND Stavudine C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapine: les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.	La stavudine et Viramune peuvent être associés 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

<p>Zidovudine 100-200 mg trois fois par jour</p>	<p>Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96)  Zidovudine C<sub>min</sub> ND  Zidovudine C<sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Névirapine : ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la zidovudine.</p>	<p>La zidovudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.</p> <p>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.</p>
<p><b>INNTIs</b></p>		
<p>Efavirenz 600 mg une fois par jour</p>	<p>Efavirenz ASC ↓ 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>	<p>L'association éfavirenz et Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) 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 (pour les résultats de l'étude 2NN, voir rubrique 5.1).</p>
<p>Etravirine</p>	<p>L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une perte de l'efficacité thérapeutique de l'étravirine.</p>	<p>L'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Rilpivirine</p>	<p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.</p>	<p>L'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>
<p><b>IPs</b></p>		
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour  400/100 mg une fois par jour</p>	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u>  Atazanavir/r ASC ↓ 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)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg</u>  Atazanavir/r ASC ↓ 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)  (comparé à 300/100mg sans névirapine)</p>	<p>L'association atazanavir /ritonavir et Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>

	Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Névirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Névirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Darunavir ASC ↑ 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)  Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Le darunavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Fosamprénavir 1 400 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprénavir C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)  Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-administration de fosamprénavir et de Viramune n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir (voir rubrique 4.4).
Fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprénavir C <sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprénavir C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)  Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Névirapine C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Névirapine C <sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Le fosamprénavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	<u>Chez des patients adultes:</u> Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	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 Viramune. Aucun ajustement posologique de Viramune n'est nécessaire lors d'une co-administration avec du lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour	<u>Chez l'enfant :</u> Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est co- administré avec Viramune, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.

Ritonavir 600 mg deux fois par jour	Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Névirapine : La co-administration de ritonavir ne produit pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de névirapine.	Le ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
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 Viramune 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 <sub>min</sub> de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>Inhibiteurs d'entrée</b>		
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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc C <sub>min</sub> ND Maraviroc C <sub>max</sub> ↔ 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>Inhibiteurs d'intégrase</b>		
Elvitégravir/cobicistat	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les autres voies métaboliques. Par conséquent, leur coadministration entraînerait probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de Viramune.	L'administration concomitante de Viramune avec l'elvitégravir en association au cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

<b>Antibiotiques</b>		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	<p>Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine C<sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C<sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Métabolite 14-OH clarithromycine C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Métabolite 14-OH clarithromycine C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,26 Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,28 Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,24 (comparé à des valeurs historiques)</p>	<p>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 activité réduite contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. 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) Rifabutine C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétylrifabutine ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74). Métabolite 25-O-désacétylrifabutine C<sub>max</sub> ↑ 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 Viramune n'a été observé. La rifabutine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interpatient, 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) Rifampicine C<sub>min</sub> ND Rifampicine C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Névirapine ASC ↓ 0,42 Névirapine C<sub>min</sub> ↓ 0,32 Névirapine C<sub>max</sub> ↓ 0,50 comparé à des valeurs historiques</p>	<p>La co-administration de rifampicine et de Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients co-infectés par la tuberculose et sous traitement par Viramune.</p>
<b>Antifongiques</b>		
Fluconazole 200 mg une fois par jour	<p>Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Névirapine : ↑ 100% par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.</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 Viramune.</p>

Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> ND Kétoconazole C <sub>max</sub> ↓ 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 Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>ANTIVIRAUX UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES HEPATITES B ET C CHRONIQUES</b>		
Adéfovir	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. L'adéfovir n'a pas d'influence sur les isoformes communs du cytochrome P450 connus pour être impliqués dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et est excrété par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'adéfovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Entécavir	L'entécavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de l'entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'entécavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Interférons (Interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n'ont pas d'effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Les interférons et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

Ribavirine	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La ribavirine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Telvivudine	La telvivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de la telvivudine, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La telvivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTIACIDES</b>		
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé.  Névirapine $C_{min}$ ↑ 1,07	La cimétidine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTITHROMBOTIQUES</b>		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) 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.
<b>CONTRACEPTIFS</b>		
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 Viramune n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par le DMPA. Le DMPA et Viramune 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)	
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)	

		Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par Viramune (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que le DMPA en association avec Viramune n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
<b>ANALGESIQUES / OPIOIDES</b>		
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone C <sub>min</sub> ND Méthadone C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Les patients sous méthadone initiant un traitement par Viramune doivent être surveillés pour un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
<b>PRODUITS A BASE DE PLANTES</b>		
<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 Viramune (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 Viramune 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 : dapsone, 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 Fertilité, 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/mm<sup>3</sup> et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable ( $\geq 50$  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/mm<sup>3</sup>, qui débute 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

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

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 Viramune. 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 Viramune 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 Viramune 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 syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie 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 Viramune, 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 Viramune.

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 : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

#### *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-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie)  
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.

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (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 autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) 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 Viramune chez 12,5 % des patients ayant reçu Viramune 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 maculopapuleuses 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 syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, 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 syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques 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 granulocytopénie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique en ouvert (ACTG 180), les cas de granulocytopénie 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 granulocytopénie 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 – voir [Annexe V](#).

### **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 Viramune 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 nouveaux, 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. PROPRIÉTÉS 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 ADN-polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  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 amprenavir, 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 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

Viramune 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 : Viramune 400 mg une fois par jour, Viramune 200 mg deux fois par jour, éfavirenz 600 mg une fois par jour ou Viramune (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 log<sub>10</sub> 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 mm<sup>3</sup> dans les groupes Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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 Viramune pendant au moins 3 ans a pu être documentée par cette étude et l'équivalence avec une marge de 10 % a été démontrée entre Viramune 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 Viramune 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 Viramune, 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 Viramune (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 Viramune, 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-fœtale

De nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation de Viramune 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 Viramune, contre 25,1% (n = 308) dans le groupe zidovudine avec un schéma d'utilisation ultra-court ( $p = 0,00063$ )). La monothérapie par Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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/m<sup>2</sup> 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

Viramune 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  $93 \pm 9$  % (moyenne  $\pm$  écart-type) et celle de la solution buvable de  $91 \pm 8$  % après l'administration d'une dose unique chez 12 adultes sains. La concentration plasmatique de la névirapine a atteint sa valeur maximale ( $2 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  ;  $7,5$   $\mu\text{M}$ ) 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  $C_{\text{max}}$  et  $C_{\text{min}}$  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\* $\mu\text{g/ml}$  ( $96,0 - 143,5$ ) 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 au pH physiologique. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution ( $V_{d_{SS}}$ ) 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 comprise entre 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 % ( $\pm 5$  %) 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 iso-enzymes 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  $^{14}\text{C}$ -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 répétée de 200 à 400 mg/jour.

**Insuffisance 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  $\geq 20$  ml/min, une adaptation posologique de la névirapine n'est pas nécessaire.

*Insuffisance 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 Viramune 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. Puisque la névirapine en doses multiples induit 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/m<sup>2</sup> deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

L'analyse consolidée issue des protocoles 245, 356, 366, 377 et 403 du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a permis l'évaluation des patients pédiatriques de moins de 3 mois (n=17) inclus dans ces essais PACTG. Les concentrations plasmatiques de névirapine observées étaient dans l'intervalle de celles observées chez l'adulte et chez le reste de la population pédiatrique, mais comportaient plus de variabilité entre les patients, en particulier au cours du deuxième mois de la vie.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Lactose (sous forme monohydratée)  
Povidone K/25  
Carboxyméthylamidon sodique  
Silice colloïdale  
Stéarate de magnésium.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce produit ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Conditionnement pour l'initiation du traitement

Plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) (plaquette de 7 comprimés).  
Boîtes contenant 2 plaquettes (14 comprimés).

#### Conditionnements d'entretien

Plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) (plaquette de 10 comprimés).  
Boîtes contenant 6 ou 12 plaquettes (60 ou 120 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/001 (60 comprimés)  
EU/1/97/055/003 (120 comprimés)  
EU/1/97/055/004 (14 comprimés)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 5 février 1998  
Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2012

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viramune 50 mg/5 ml suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de la suspension buvable contient 10 mg de névirapine (sous forme semi-hydratée).

Chaque flacon contient 2,4 g de névirapine (sous forme semi-hydratée) dans 240 ml de suspension buvable Viramune.

### Excipients à effet notoire :

Chaque ml de la suspension buvable contient 150 mg de saccharose, 162 mg de sorbitol, 1,8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,24 mg de parahydroxybenzoate de propyle.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension homogène blanche à blanchâtre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Viramune 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 4.2).

L'expérience acquise avec Viramune 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 Viramune doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Viramune 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 pour Viramune est de 20 ml (200 mg) de suspension buvable par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées) puis de 20 ml (200 mg) de suspension buvable deux fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Viramune est également disponible sous forme de comprimés dosés à 200 mg pour les patients âgés de 16 ans et plus, ou pour les enfants les plus âgés, notamment les adolescents, pesant 50 kg ou plus ou dont la SC est supérieure à 1,25 m<sup>2</sup>.

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 (ou à la dose de 4 mg/kg une fois par jour ou 150 mg/m<sup>2</sup>/jour chez les patients de moins de 16 ans), la posologie de Viramune 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 Viramune (voir rubrique 4.4).

#### *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 la névirapine après chaque dialyse est recommandée. Les patients avec une CLcr  $\geq$  20ml/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*

La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 400 mg quel que soit l'âge du patient. Viramune peut être administré chez les enfants sur la base de la surface corporelle (SC) ou du poids, comme suit : En fonction de la surface corporelle, selon la formule de Mosteller, la dose recommandée pour les patients pédiatriques de tous âges est de 150 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour pendant deux semaines, puis de 150 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour par la suite.

Calcul du volume de Viramune 50 mg/5 ml suspension buvable nécessaire chez l'enfant pour une dose de 150 mg/ m<sup>2</sup>, en fonction de la surface corporelle:

<b>Intervalle de SC (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Volume (ml)</b>
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

$$\sqrt{\frac{\text{Taill} \text{ (cm)} \times \text{Poids(kg)} \text{ (kg)}}{3600}}$$

Formule de Mosteller : SC (m<sup>2</sup>) =

En fonction du poids, la dose recommandée pour les patients pédiatriques jusqu'à 8 ans est de 4 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines, puis de 7 mg/kg deux fois par jour par la suite.

Pour les patients de 8 ans et plus, la dose recommandée est de 4 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines, puis de 4 mg/kg deux fois par jour par la suite.

Calcul du volume de Viramune 50 mg/5 ml suspension buvable nécessaire chez l'enfant après la période d'initiation de deux semaines :

Intervalle de poids (kg) pour les patients < 8 ans pour une dose de 7 mg/kg.	Intervalle de poids (kg) pour les patients ≥ 8 ans pour une dose de 4 mg/kg.	Volume (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Au cours du traitement par Viramune suspension buvable, le poids ou la SC des patients âgés de moins de 16 ans doit être contrôlé régulièrement afin de vérifier si une adaptation posologique est nécessaire.

#### Mode d'administration

Il est important de prendre exactement la dose requise de Viramune suspension buvable. L'utilisation d'une seringue graduée permet d'administrer correctement la dose recommandée. En cas d'utilisation d'un autre dispositif d'administration (par exemple un verre gradué ou une cuillère), celui-ci doit être soigneusement rincé à l'eau, et l'eau de rinçage doit également être administrée au patient. Viramune 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**

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

Viramune 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 ( $>250/\text{mm}^3$  chez les femmes adultes et  $> 400/\text{mm}^3$  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  $\geq 50$  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/ $\text{mm}^3$  ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/ $\text{mm}^3$  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, œdème 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 la névirapine 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 la névirapine.

L'administration concomitante de prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours de traitement par Viramune), 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 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 (ou 4 mg/kg par jour pour les patients âgés de moins de 16 ans), 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 Viramune ne doit pas être augmentée tant que persiste l'éruption cutanée. 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. Les enfants doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier au cours des 18 premières semaines de traitement. Des réactions cutanées, survenant chez de jeunes patients, pourraient passer inaperçues.

En cas de survenue d'une éruption cutanée, sévère ou s'accompagnant de signes généraux (par exemple fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème 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 hépatiques doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère de 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 la 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm<sup>3</sup> (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 anomalies fonctionnelles hépatiques ont été constatées chez des patients traités par la névirapine, dans certains cas, au cours des premières semaines de 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<sup>ème</sup> 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. Viramune 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 sécurité et l'efficacité de Viramune chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies. Viramune 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 Viramune à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation Viramune 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.

Il faut déconseiller aux patientes traitées par Viramune 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 bases d'hormones est utilisé, son efficacité thérapeutique doit être surveillée en cas de traitement concomitant par la névirapine.

Poids corporel et paramètres métaboliques :

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Au cours d'études cliniques, Viramune 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, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. De plus, il n'a pas été démontré que Viramune entraîne des troubles de la glycémie.

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 et l'hépatite auto-immune) 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 Viramune avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : efavirenz, kétoconazole, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), fosamprénavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Une granulocytopénie 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 granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.

#### Hypersensibilité

Saccharose : Viramune suspension buvable contient 150 mg de saccharose par ml. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Sorbitol : Viramune suspension buvable contient 162 mg de sorbitol par ml. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle : Viramune suspension buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent causer des réactions allergiques (parfois retardées).

#### 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
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antiretroviraux</b>		
<i>INTIs</i>		
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C <sub>min</sub> ND Didanosine C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	La didanosine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Emtricitabine	L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes humaines du cytochrome P450.	Viramune et l'emtricitabine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Abacavir	Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450.	Viramune et l'abacavir peuvent être associés 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Stavudine: 30/40mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C <sub>min</sub> ND Stavudine C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapine: les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.	La stavudine et Viramune peuvent être associés 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Zidovudine 100- 200 mg trois fois par jour	Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C <sub>min</sub> ND Zidovudine C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Névirapine : ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la zidovudine.	La zidovudine et Viramune peuvent être associés 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.
<b><i>INNTIs</i></b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Efavirenz ASC ↓ 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)	L'association éfavirenz et Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) 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 (pour les résultats de l'étude 2NN, voir rubrique 5.1).
Etravirine	L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une perte de l'efficacité thérapeutique de l'étravirine.	L'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Rilpivirine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	L'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>IPs</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r ASC ↓ 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)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir/r ASC ↓ 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) (comparé à 300/100mg sans névirapine)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	L'association atazanavir /ritonavir et Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	<p>Darunavir ASC ↑ 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)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Le darunavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Fosamprénavir 1400 mg deux fois par jour	<p>Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprénavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	La co-administration de fosamprénavir et de Viramune n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir (voir rubrique 4.4).
Fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	<p>Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprénavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprénavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Le fosamprénavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	<u>Chez des patients adultes:</u> Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	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 Viramune. Aucun ajustement posologique de Viramune n'est nécessaire lors d'une co-administration avec du lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour	<u>Chez l'enfant :</u> Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est co-administré avec Viramune, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
Ritonavir 600 mg deux fois par jour	Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Névirapine : La co-administration de ritonavir ne produit pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de névirapine.	Le ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
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 Viramune 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 <sub>min</sub> de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>INHIBITEURS D'ENTREE</b>		
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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc C <sub>min</sub> ND	Le maraviroc et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

	<p>Maraviroc <math>C_{max} \leftrightarrow 1,54</math> (0,94-2,52) (comparé à des valeurs historiques)</p> <p>Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées ; aucun effet n'est attendu.</p>	
<b>INHIBITEURS D'INTEGRASE</b>		
Elvitégravir/cobicistat	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les autres voies métaboliques. Par conséquent, leur coadministration entraînerait probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de Viramune.	L'administration concomitante de Viramune avec l'elvitégravir en association au cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. Aucune interaction n'est attendue entre le raltegravir et la névirapine, en raison du métabolisme du raltegravir.	Le raltégravir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	<p>Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine <math>C_{min}</math> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine <math>C_{max}</math> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Métabolite 14-OH clarithromycine <math>C_{min} \leftrightarrow 0</math> (0,68-1,49) Métabolite 14-OH clarithromycine <math>C_{max}</math> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,26 Névirapine <math>C_{min}</math> ↑ 1,28 Névirapine <math>C_{max}</math> ↑ 1,24 (comparé à des valeurs historiques)</p>	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 activité réduite contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.
Rifabutine 150 ou 300 mg une fois par jour	<p>Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine <math>C_{min} \leftrightarrow 1,07</math> (0,84-1,37) Rifabutine <math>C_{max}</math> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétylrifabutine ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine <math>C_{min}</math> ↑ 1,22 (0,86-1,74). Métabolite 25-O-désacétylrifabutine <math>C_{max}</math> ↑ 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>	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de Viramune n'a été observé. La rifabutine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interpatient, 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.
Rifampicine 600 mg une fois par jour	Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C <sub>min</sub> ND Rifampicine C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)  Nevirapine ASC ↓ 0,42 Nevirapine C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapine C <sub>max</sub> ↓ 0,50 (comparé à des valeurs historiques)	La co-administration de rifampicine et de Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients co-infectés par la tuberculose et sous traitement par Viramune.
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
Fluconazole 200 mg une fois par jour	Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Névirapine : ↑ 100% par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.	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 Viramune.
Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> ND Kétoconazole C <sub>max</sub> ↓ 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 Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>ANTIVIRAUX UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES HEPATITES B ET C CHRONIQUES</b>		
Adéfovir	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. L'adéfovir n'a pas d'influence sur les isoformes communs du cytochrome P450 connus pour être impliqués dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et est excrété par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'adéfovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

Entécavir	L'entécavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de l'entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'entécavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Interférons (Interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n'ont pas d'effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Les interférons et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Ribavirine	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La ribavirine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Telbivudine	La telbivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de la telbivudine, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La telbivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTIACIDES</b>		
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé.  Névirapine $C_{min}$ ↑ 1,07	La cimétidine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTITHROMBOTIQUES</b>		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) 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.
<b>CONTRACEPTIFS</b>		
Acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) 150 mg tous les 3 mois	DMPA $ASC \leftrightarrow$ DMPA $C_{min} \leftrightarrow$ DMPA $C_{max} \leftrightarrow$  Névirapine $ASC \uparrow 1,20$ Névirapine $C_{max} \uparrow 1,20$	La co-administration de Viramune n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par le DMPA. Le DMPA et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE ASC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> ND EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par Viramune (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que le DMPA en association avec Viramune n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
Noréthindrone (NET) 1.0 mg une fois par jour	NET ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGESIQUES / OPIOIDES</b>		
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone C <sub>min</sub> ND Méthadone C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Les patients sous méthadone initiant un traitement par Viramune doivent être surveillés pour un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
<b>PRODUITS A BASE DE PLANTES</b>		
<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 Viramune (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 Viramune 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 Fertilité, 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/mm<sup>3</sup> et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable ( $\geq 50$  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/mm<sup>3</sup>, 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

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fertilité 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 Viramune. 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 Viramune ont été des cas d'éruption cutanée, de réactions allergiques, d'hépatites, des tests de la fonction hépatiques 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 Viramune 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 syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie 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 Viramune, 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 Viramune.

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 ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); 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 : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

#### *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-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie)  
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.

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (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 autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) 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 Viramune chez 12,5 % des patients ayant reçu Viramune 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 maculopapuleuses 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 syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, 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 syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques 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 granulocytopénie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique en ouvert (ACTG 180), les cas de granulocytopénie 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 granulocytopénie 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 – voir [Annexe V](#).

### **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 Viramune 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 nouveaux, 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. PROPRIÉTÉS 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 ADN-polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  des eucaryotes.

### Activité antivirale *in vitro*

La valeur médiane de la concentration inhibitrice à 50 % (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> a été de 90 nM. Des valeurs similaires de la CE<sub>50</sub> 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 amprenavir, 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 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

Viramune 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 : Viramune 400 mg une fois par jour, Viramune 200 mg deux fois par jour, éfavirenz 600 mg une fois par jour ou Viramune (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  $\log_{10}$  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  $\text{mm}^3$  dans les groupes Viramune 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 Viramune deux fois par jour et le traitement par l'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 Viramune 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 Viramune pendant moins 3 ans a pu être documentée par cette étude, et l'équivalence avec une marge de 10 % a été démontrée entre Viramune 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 Viramune 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 Viramune, 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 Viramune (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 Viramune, 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-fœtale

De nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation de Viramune 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 Viramune, contre 25,1% (n = 308) dans le groupe zidovudine avec un schéma d'utilisation ultra-court ( $p = 0,00063$ )). La monothérapie par Viramune 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 Viramune 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 Viramune 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/m<sup>2</sup> 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

Viramune 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  $93 \pm 9\%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) et celle de la solution buvable de  $91 \pm 8\%$  après l'administration d'une dose unique chez 12 adultes sains. La concentration plasmatique de la névirapine a atteint sa valeur maximale ( $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ;  $7,5 \mu\text{M}$ ) 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  $C_{\text{max}}$  et  $C_{\text{min}}$  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  $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$  ( $96,0 - 143,5$ ) 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 au pH physiologique. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution ( $V_{\text{dss}}$ ) de la névirapine a été de  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , 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 comprise entre 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 % ( $\pm 5 \%$ ) 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 iso-enzymes 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  $^{14}\text{C}$ -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 répétée de 200 à 400 mg/jour.

**Insuffisance rénale** : Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine ont été comparées chez 23 patients présentant soit une insuffisance rénale légère ( $50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$ ) ou modérée ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ), soit une atteinte rénale sévère ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ), soit une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale phase terminale nécessitant une dialyse et chez 8 patients présentant une fonction rénale normale ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). 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  $\geq 20$  ml/min, une adaptation de la dose de la névirapine n'est pas nécessaire.

*Insuffisance 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 Viramune 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. Puisque la névirapine en doses multiples induit 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 1077 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 Paediatric 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/m<sup>2</sup> deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

L'analyse consolidée issue des protocoles 245, 356, 366, 377 et 403 du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a permis l'évaluation des patients pédiatriques de moins de 3 mois (n=17) inclus dans ces essais PACTG. Les concentrations plasmatiques de névirapine observées étaient dans l'intervalle de celles observées chez l'adulte et chez le reste de la population pédiatrique, mais comportaient plus de variabilité entre les patients, en particulier au cours du deuxième mois de la vie.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Carbomer  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)  
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)  
Sorbitol  
Saccharose  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement de pH)  
Eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Le produit doit être utilisé dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce produit ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité muni d'un bouchon obturateur de sécurité (partie externe en polyéthylène, partie interne en polypropylène) revêtu de polyéthylène. Un flacon contient 240 ml de suspension buvable.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Instructions pour l'administration:

Le flacon de Viramune suspension buvable doit être doucement agité avant l'administration. Le volume nécessaire doit être prélevé à l'aide d'une seringue graduée. Viramune suspension buvable doit être utilisée dans les 6 mois suivant la première ouverture du flacon.

### Elimination:

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 5 février 1998

Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2012

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de névirapine (sous forme anhydre).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée jaunes, ovales et biconvexes. Les comprimés à libération prolongée ont pour dimension environ 9,3 x 19,1 mm, ils portent la mention V04 gravée sur une face et le symbole du laboratoire sur l'autre. Le comprimé à libération prolongée ne doit pas être coupé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Viramune est indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de trois ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1 (voir rubrique 4.2).

Les comprimés à libération prolongée ne sont pas adaptés à la période d'initiation de 14 jours chez les patients débutant un traitement par la névirapine.

Les autres formulations de névirapine, telles que les comprimés à libération immédiate ou la suspension buvable doivent être utilisées (voir rubrique 4.2).

L'expérience acquise avec Viramune 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 Viramune doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

##### *Adultes*

La posologie recommandée de Viramune pour les patients initiant un traitement par la névirapine est d'un comprimé à libération immédiate de 200 mg une fois 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 libération prolongée de 400 mg une fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Patients actuellement sous Viramune à libération immédiate deux fois par jour :

Les patients qui prennent déjà Viramune à libération immédiate deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux peuvent le remplacer par Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée une fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux, sans période d'initiation de traitement avec Viramune à libération immédiate.

Viramune doit être associé à au moins deux antirétroviraux supplémentaires. Pour les traitements administrés de façon concomitante, il est nécessaire de suivre les doses recommandées par les fabricants.

Si l'oubli d'une dose est constaté dans les 12 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 12 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

### *Population pédiatrique*

#### Enfants âgés de trois ans et plus et adolescents

Conformément aux doses pédiatriques recommandées, Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée peut également être administré chez les enfants, selon le schéma de prise de l'adulte, si ceux-ci :

- sont  $\geq 8$  ans et pèsent 43,8 kg ou plus
- sont  $< 8$  ans et pèsent 25 kg ou plus
- ont une surface corporelle de 1,17 m<sup>2</sup> ou plus selon la formule de Mosteller.

#### Enfants âgés de moins de trois ans

La sécurité et l'efficacité de Viramune comprimés à libération prolongée n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans. Aucune donnée n'est disponible.

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, de poids et de surface corporelle (veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit respectif).

#### Recommandations pour la prise en charge thérapeutique

Pour tous les patients, la dose totale quotidienne à n'importe quel moment du traitement ne doit pas dépasser 400 mg. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre Viramune tous les jours conformément à la prescription.

En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période d'initiation de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour, les patients ne doivent pas débiter le traitement avec Viramune comprimés à libération prolongée tant que les éruptions cutanées persistent. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4). La posologie d'initiation du traitement de 200 mg une fois par jour de Viramune à libération immédiate 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 névirapine interrompu pendant plus de sept jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines par Viramune à libération immédiate.

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

### *Personnes âgées*

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

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients adultes insuffisants rénaux, sous dialyse, une dose additionnelle de 200 mg de névirapine à libération immédiate après chaque dialyse est recommandée. Les patients avec une  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min ne nécessitent pas d'adaptation de dose, voir rubrique 5.2. Chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux et sous dialyse, il est recommandé qu'après chaque dialyse les patients reçoivent une dose supplémentaire de Viramune suspension buvable ou comprimés à libération immédiate équivalente à 50 % de la dose quotidienne recommandée de Viramune suspension buvable ou comprimés à libération immédiate, ce qui permettra de compenser les effets de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Viramune comprimés à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

### *Insuffisance hépatique*

La névirapine ne doit pas être utilisé 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). Viramune comprimés à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

### Mode d'administration

Les comprimés à libération prolongée doivent être administrés avec une boisson et ne doivent pas être coupés ou mâchés.

Viramune 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 aux patients ayant présenté, lors d'un précédent traitement par 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 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**

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

Viramune 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 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 ( $> 250/\text{mm}^3$  chez les femmes adultes et  $> 400/\text{mm}^3$  chez les hommes adultes) lors de l'initiation du traitement par 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  $\geq 50$  copies/ml - à l'instauration du traitement par névirapine. Étant 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 névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes adultes avec un taux de CD4 supérieur à  $250 \text{ cellules}/\text{mm}^3$  ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 supérieur à  $400 \text{ cellules}/\text{mm}^3$  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 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 d'initiation 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 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 cutanée isolée, son évolution doit être étroitement surveillée. L'administration de 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, œdème 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 Viramune 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 Viramune.

L'administration concomitante de prednisonne (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours de traitement par Viramune à libération immédiate), ne semble pas réduire l'incidence des éruptions cutanées liées au traitement par 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 d'initiation 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 être informés qu'ils ne doivent pas commencer le traitement par Viramune comprimés à libération prolongée tant qu'une éruption cutanée survenue au cours de la période d'initiation de 14 jours de traitement par Viramune à libération immédiate n'est pas résolue. La posologie de 200 mg une fois par jour de Viramune à libération immédiate 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, œdème 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-administré dans ce cas.

En cas de survenue d'un rash possiblement associé à la prise de 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 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 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. Dans une analyse rétrospective d'études cliniques poolées portant sur Viramune comprimés à libération immédiate, les femmes avaient trois 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 névirapine avaient également

un risque plus élevé de réactions hépatiques symptomatiques avec la névirapine. 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm<sup>3</sup> (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 anomalies fonctionnelles hépatiques ont été constatées chez des patients traités par la névirapine, dans certains cas, au cours des premières semaines de 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.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, lors du 3<sup>ème</sup> 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.

Chez les patients recevant déjà Viramune à libération immédiate deux fois par jour et qui le remplacent par Viramune à libération prolongée une fois par jour, il n'est pas nécessaire de modifier la surveillance prévue.

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 administré 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 d'un comprimé de Viramune 200 mg à libération immédiate par jour pendant 14 jours suivi d'un comprimé de Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Dans ce cas une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, la névirapine doit être définitivement arrêtée.**

**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. Viramune 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 sécurité et l'efficacité de Viramune chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies. Viramune 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 Viramune à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation de Viramune 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.

Il faut déconseiller aux patientes traitées par Viramune 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 la névirapine.

**Poids corporel et paramètres métaboliques:**

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Au cours d'études cliniques, Viramune 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, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. De plus, il n'a pas été démontré que Viramune entraîne des troubles de la glycémie.

**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 et l'hépatite auto-immune) 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 Viramune avec les médicaments suivants n'est pas recommandée : efavirenz, kétoconazole, étravirine, rilpivirine, elvitégravir (en association avec le cobicistat), atazanavir (en association avec le ritonavir), fosamprénavir (lorsqu'il n'est pas administré en association avec une faible dose de ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Une granulocytopénie 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 granulocytopénie. Chez ces patients, les paramètres hématologiques doivent être étroitement surveillés.

**Lactose :** Viramune comprimés à libération prolongée contient 400 mg de lactose par dose journalière maximale recommandée.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans leurs selles pouvant ressembler à des comprimés intacts. D'après les données disponibles à ce jour, il n'a pas été démontré que cela ait une incidence sur la réponse thérapeutique.

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

Les données suivantes ont été obtenues avec Viramune comprimés à libération immédiate, mais il est attendu qu'elles s'appliquent à toutes les formes pharmaceutiques.

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
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>ANTIRÉTROVIRAUX</b>		
<i>INTIs</i>		
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Didanosine ASC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C <sub>min</sub> ND Didanosine C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	La didanosine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Emtricitabine	L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes humaines du cytochrome P450.	Viramune et l'emtricitabine peuvent être associés sans ajustement posologique.
Abacavir	Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450.	Viramune et l'abacavir peuvent être associés 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Stavudine 30/40 mg deux fois par jour	Stavudine ASC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C <sub>min</sub> ND Stavudine C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapine: les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées par rapport à des valeurs historiques.	La stavudine et Viramune peuvent être associés 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Zidovudine 100-200 mg trois fois par jour	Zidovudine ASC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C <sub>min</sub> ND Zidovudine C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Névirapine : ses paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la zidovudine.	La zidovudine et Viramune peuvent être associés 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.
<b>INNTIs</b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Efavirenz ASC ↓ 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)	L'association éfavirenz et Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) 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 (pour les résultats de l'étude 2NN, voir rubrique 5.1).
Etravirine	L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une perte de l'efficacité thérapeutique de l'étravirine.	L'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	L'administration concomitante de Viramune avec les INNTIs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

<b>IPs</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100mg une fois par jour	<p><u>Atazanavir/r 300/100 mg :</u> Atazanavir/r ASC ↓ 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)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg :</u> Atazanavir/r ASC ↓ 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) (comparé à 300/100mg sans névirapine)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	L'association atazanavir/ritonavir et Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	<p>Darunavir ASC ↑ 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)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Le darunavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Fosamprénavir 1400 mg deux fois par jour	<p>Amprénavir ASC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprénavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	La co-administration de fosamprénavir et de Viramune n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas associé au ritonavir (voir rubrique 4.4).
Fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	<p>Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprénavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprénavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Le fosamprénavir/ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	<p><u>Chez des patients adultes :</u> Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 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 Viramune. Aucun ajustement posologique de Viramune n'est nécessaire lors d'une co-administration avec du lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (solution buvable) 300/75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour	<u>Chez l'enfant</u> : Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est co-administré avec Viramune, en particulier chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
Ritonavir 600 mg deux fois par jour	Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Névirapine : La co-administration de ritonavir ne produit pas de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de névirapine.	Le ritonavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
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 Viramune 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 <sub>min</sub> de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>INHIBITEURS D'ENTREE</b>		
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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,60-1,55) Maraviroc C <sub>min</sub> ND Maraviroc C <sub>max</sub> ↔ 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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

<b>INHIBITEURS D'INTEGRASE</b>		
Elvitégravir/cobicistat	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les autres voies métaboliques. Par conséquent, leur coadministration entraînerait probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de Viramune.	L'administration concomitante de Viramune avec l'elvitégravir en association au cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
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 Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	<p>Clarithromycine ASC ↓ 0,69 (0,62-0,76)  Clarithromycine C<sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64)  Clarithromycine C<sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine  ASC ↑ 1,42 (1,16-1,73)  Métabolite 14-OH clarithromycine  C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49)  Métabolite 14-OH clarithromycine  C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,26  Névirapine C<sub>min</sub> ↑ 1,28  Névirapine C<sub>max</sub> ↑ 1,24  (comparé à des valeurs historiques)</p>	<p>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 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)  Rifabutine C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37)  Rifabutine C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétylrifabutine  ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84)  Métabolite 25-O-désacétylrifabutine  C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74).  Métabolite 25-O-désacétylrifabutine  C<sub>max</sub> ↑ 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>	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de Viramune n'a été observé. La rifabutine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interpatient, 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.
Rifampicine 600 mg une fois par jour	<p>Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96-1,28)  Rifampicine C<sub>min</sub> ND  Rifampicine C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p>	La co-administration de rifampicine et de Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

	Nevirapine ASC ↓ 0,42 Nevirapine C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapine C <sub>max</sub> ↓ 0,50 (comparé à des valeurs historiques)	La rifabutine peut être envisagée, comme alternative à la rifampicine, pour le traitement des patients co-infectés par la tuberculose et sous traitement par Viramune.
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
Fluconazole 200 mg une fois par jour	Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)  Névirapine : ↑ 100 % par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.	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 Viramune.
Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> ND Kétoconazole C <sub>max</sub> ↓ 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 Viramune n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>ANTIVIRAUX UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES HEPATITES B ET C CHRONIQUES</b>		
Adéfovir	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. L'adéfovir n'a pas d'influence sur les isoformes communs du cytochrome P450 connus pour être impliqués dans le métabolisme des médicaments chez l'homme et est excrété par voie rénale. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'adéfovir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Entécavir	L'entécavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de l'entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	L'entécavir et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Interférons (Interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n'ont pas d'effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Les interférons et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

Ribavirine	Les résultats des études <i>in vitro</i> ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (voir rubrique 5.1). Cela n'a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l'efficacité n'est pas attendue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La ribavirine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
Telbivudine	La telbivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Au vu de la voie métabolique de la telbivudine, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	La telbivudine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTIACIDES</b>		
Cimétidine	Cimétidine : aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé.  Névirapine $C_{min}$ ↑ 1,07	La cimétidine et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.
<b>ANTITHROMBOTIQUES</b>		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) 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.
<b>CONTRACEPTIFS</b>		
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 Viramune n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par le DMPA. Le DMPA et Viramune peuvent être associés sans ajustement posologique.

Ethinyl estradiol (EE) 0,035 mg	EE ASC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> ND EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par Viramune (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que le DMPA en association avec Viramune n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
Noréthindrone (NET) 1,0 mg une fois par jour	NET ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
<b>ANALGESIQUES / OPIOIDES</b>		
Méthadone (dose individualisée)	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone C <sub>min</sub> ND Méthadone C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Les patients sous méthadone initiant un traitement par Viramune doivent être surveillés pour un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
<b>PRODUITS A BASE DE PLANTES</b>		
<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 Viramune (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 Viramune 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 : dapsone, 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 Fertilité, 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 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/mm<sup>3</sup> et une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable ( $\geq 50$  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/mm<sup>3</sup>, qui débute 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

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

### Fertilité

Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fertilité 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, tels qu'une fatigue, au cours du traitement par la névirapine. 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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par Viramune à libération prolongée chez des patients naïfs de traitement (y compris pendant la période d'initiation du traitement avec la formulation à libération immédiate) au cours de l'étude clinique 1100.1486 (VERxVE) ont été : éruption cutanée, nausées, anomalies des tests de la fonction hépatique, céphalées, fatigue, hépatite, douleurs abdominales, diarrhée et pyrexie. Aucun nouvel effet indésirable n'est apparu avec Viramune comprimés à libération prolongée par rapport à ceux ayant déjà été identifiés avec Viramune comprimés à libération immédiate et suspension buvable.

L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de la 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 syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie 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 Viramune comprimés à libération prolongée, ont été rapportés. Les fréquences indiquées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des effets indésirables observés dans les groupes traités par Viramune à libération immédiate (période d'initiation, tableau 1) et Viramune à libération prolongée (phase randomisée/période d'entretien, tableau 2) de l'étude clinique 1100.1486 menée chez 1 068 patients exposés à Viramune avec ténofovir/emtricitabine en traitement associé.

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Tableau 1 : Période d'initiation avec Viramune à libération immédiate**

##### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Peu fréquent : granulocytopenie

Rare : anémie

##### *Affections du système immunitaire*

Peu fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angioedème, urticaire), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, réaction anaphylactique

##### *Affections du système nerveux*

Fréquent : céphalées

##### *Affections gastro-intestinales*

Fréquent : douleurs abdominales, nausées, diarrhées

Peu fréquent : vomissements

##### *Affections hépato-biliaires*

Peu fréquent : ictère, hépatite fulminante (pouvant être fatale)

Rare : hépatite (incluant des cas d'hépatotoxicité sévère et menaçant le pronostic vital) (0,09 %)

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : éruption cutanée (6,7 %)

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

##### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Peu fréquent : arthralgie, myalgie

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Fréquent : fatigue, pyrexie

### *Investigations*

Peu fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie), diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle

## **Tableau 2 : Période d'entretien avec Viramune à libération prolongée**

### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Peu fréquent : anémie, granulocytopénie

### *Affections du système immunitaire*

Peu fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angioedème, urticaire), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, réaction anaphylactique

### *Affections du système nerveux*

Fréquent : céphalées

### *Affections gastro-intestinales*

Fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées

### *Affections hépato-biliaires*

Fréquent : hépatite (incluant des cas d'hépatotoxicité sévère et menaçant le pronostic vital) (1,6 %)

Peu fréquent : ictère, hépatite fulminante (pouvant être fatale)

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : éruption cutanée (5,7 %)

Peu fréquent : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal) (0,6 %), angioedème, urticaire

### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Peu fréquent : arthralgie, myalgie

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Fréquent : fatigue

Peu fréquent : pyrexie

### *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-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie), diminution de la phosphorémie, augmentation de la pression artérielle

### Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans d'autres études sur la névirapine ou lors de la surveillance après commercialisation, mais n'ont pas été observés au cours de l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486.

Puisque la granulocytopénie, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, la réaction anaphylactique, l'ictère, l'hépatite fulminante (pouvant être fatale), l'urticaire, la diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle survenus pendant la période d'initiation avec Viramune à libération immédiate n'ont pas été observés dans l'étude 1100.1486, la catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le

nombre total de patients exposés à la névirapine à libération immédiate au cours de la période d'initiation dans l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486 (n = 1 068).

De même, puisque l'anémie, la granulocytopenie, la réaction anaphylactique, l'ictère, le syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (pouvant être fatal), l'angioedème, la diminution de la phosphorémie et l'augmentation de la pression artérielle survenus pendant la période d'entretien avec Viramune à libération prolongée n'ont pas été observés dans l'étude 1100.1486, la catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine à libération prolongée au cours de la phase d'entretien dans l'étude clinique randomisée, contrôlée 1100.1486 (n = 505).

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de l'administration de névirapine en association à d'autres agents antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique et thrombocytopenie. Ces effets indésirables sont fréquemment observés avec d'autres agents antirétroviraux et peuvent survenir lorsque la névirapine est administré en association avec ces agents. Il est cependant peu probable que ces effets 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 autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) 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 éruptions cutanées sont habituellement d'intensité légère à modérée et à type d'éruptions érythémateuses maculopapuleuses s'accompagnant ou non de prurit et localisées au tronc, à la face et aux membres. Des cas d'hypersensibilité (incluant des cas de réaction anaphylactique, angioœdème et urticaire) ont été rapportés. Les éruptions cutanées surviennent seules ou dans un contexte de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, 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 syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques 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).

Au cours de l'étude 1100.1486 (VERxVE), les patients naïfs de traitements antirétroviraux ont reçu une dose initiale de Viramune 200 mg à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours (n = 1 068), puis ont été randomisés pour recevoir soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. Les données de tolérance sont

basées sur l'ensemble des visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé les 144 semaines de l'essai. Cela inclut également les données de tolérance correspondant aux visites des patients dans la phase d'extension en ouvert après la 144<sup>ème</sup> semaine (phase dans laquelle les patients de chacun des groupes de traitement qui avaient terminé la période en aveugle de 144 semaines pouvaient entrer). Des éruptions cutanées sévères ou menaçant le pronostic vital considérées comme reliées au traitement par la névirapine sont survenues chez 1,1 % des patients au cours de la période d'initiation du traitement par Viramune à libération immédiate. Des éruptions cutanées sévères sont survenues chez respectivement 1,4% et 0,2% des patients dans les groupes traités par Viramune à libération immédiate et Viramune à libération prolongée au cours de la phase randomisée. Aucun événement indésirable cutané menaçant le pronostic vital (grade 4) considéré comme étant relié à Viramune n'a été rapporté au cours de la phase randomisée de l'étude. Six cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés au cours de l'étude ; tous sauf un sont survenus au cours des 30 premiers jours de traitement par la névirapine.

Au cours de l'étude 1100.1526 (TRANxITION), les patients traités par Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour pendant au moins 18 semaines ont été randomisés soit pour recevoir Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour (n = 295), soit pour conserver leur traitement par Viramune à libération immédiate (n = 148). Dans cette étude, aucune éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été observée dans les différents groupes de traitement.

#### *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).

Dans l'étude 1100.1486 (VERxVE), des patients naïfs de traitement ont reçu une dose initiale de Viramune 200 mg à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours, puis ont été randomisés pour recevoir soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine comme traitement de fond. Les patients inclus dans l'étude avaient des taux de CD4 < 250 cellules/mm<sup>3</sup> pour les femmes et < 400 cellules/mm<sup>3</sup> pour les hommes. Les données sur les symptômes potentiels d'événements hépatiques ont été recueillies de manière prospective au cours de cette étude. Les données de tolérance comprennent celles de toutes les visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait achevé l'étude à 144 semaines. L'incidence des événements hépatiques symptomatiques au cours de la période d'initiation du traitement par Viramune à libération immédiate a été de 0,5 %. Après la période d'initiation, l'incidence des événements hépatiques symptomatiques a été de 2,4 % dans le groupe Viramune à libération immédiate et de 1,6 % dans le groupe Viramune à libération prolongée. D'une manière générale, l'incidence des événements hépatiques symptomatiques a été comparable entre les hommes et les femmes participant à l'étude VERxVE.

Dans l'étude 1100.1526 (TRANxITION), aucun événement hépatique clinique de grade 3 ou 4 n'a été observé dans les différents groupes de traitement.

#### Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique chez 361 enfants avec Viramune comprimés à libération immédiate et suspension buvable, 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 – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun antidote connu à la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à Viramune à libération immédiate 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 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. PROPRIÉTÉS 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 ADN-polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  des eucaryotes.

#### Activité antivirale *in vitro*

La valeur médiane de la concentration inhibitrice à 50 % ( $CE_{50}$ ) 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  $CE_{50}$  a été de 90 nM. Des valeurs similaires de la  $CE_{50}$  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.

Une analyse génotypique a été effectuée sur des isolats provenant de 86 patients naïfs de traitements antirétroviraux ayant interrompu l'étude VERxVE (1100.1486) après avoir présenté un échec virologique (rebond, réponse partielle), ou à la suite d'un événement indésirable ou ayant présenté une augmentation transitoire de la charge virale au cours de l'étude. L'analyse de ces échantillons de patients traités par Viramune à libération immédiate deux fois par jour ou Viramune à libération prolongée une fois par jour, en association avec le ténofovir et l'emtricitabine, a montré que les isolats provenant de 50 patients contenaient des mutations de résistance attendues avec un schéma thérapeutique à base de névirapine. Parmi ces 50 patients, 28 ont développé une résistance à l'éfavirenz et 39 ont développé une résistance à l'étravirine (la mutation de résistance apparaissant le plus fréquemment étant Y181C). Aucune différence n'a été observée sur la base de la formulation administrée (libération immédiate deux fois par jour ou libération prolongée une fois par jour).

Les mutations observées lors de l'échec ont été celles attendues avec un schéma posologique à base de névirapine. Deux nouvelles substitutions sur des codons précédemment associés à une résistance à la névirapine ont été observées : un patient avec la mutation Y181I dans le groupe Viramune à libération prolongée et un patient avec la mutation Y188N dans le groupe Viramune à libération immédiate ; la résistance à la névirapine a été confirmée par le phénotype.

### Résistances croisées

L'émergence rapide de souches du VIH présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée *in vitro*. Une résistance croisée avec 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

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

## Études cliniques avec les comprimés à libération prolongée

L'efficacité clinique de Viramune à libération prolongée est basée sur les données à 48 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, double placebo de phase 3 (VERxVE – étude 1100.1486) menée chez des patients naïfs de traitement, et sur les données à 24 semaines d'une étude ouverte, randomisée effectuée chez des patients ayant remplacé Viramune comprimés à libération immédiate administré deux fois par jour par Viramune comprimés à libération prolongée administré une fois par jour (TRANxITION – étude 1100.1526).

### *Patients naïfs de traitement*

L'étude VERxVE (étude 1100.1486) est une étude de phase 3 dans laquelle des patients naïfs de traitement ont reçu Viramune 200 mg à libération immédiate une fois par jour pendant 14 jours, puis ont été randomisés pour recevoir soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour, soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour. Tous les patients ont reçu l'association ténofovir + emtricitabine en traitement de fond. La randomisation a été stratifiée selon le taux d'ARN du VIH-1 à la sélection ( $\leq 100\ 000$  copies/ml et  $> 100\ 000$  copies/ml). Un certain nombre de caractéristiques démographiques et pathologiques initiales sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales dans l'étude 1100.1486.**

	<b>Viramune à libération immédiate n = 508*</b>	<b>Viramune à libération prolongée n = 505</b>
<b>Sexe</b>		
- Homme	85 %	85 %
- Femme	15 %	15 %
<b>Race</b>		
- Blanche	74 %	77 %
- Noire	22 %	19 %
- Asiatique	3 %	3 %
- Autre **	1 %	2 %
<b>Région</b>		
- Amérique du Nord	30 %	28 %
- Europe	50 %	51 %
- Amérique latine	10 %	12 %
- Afrique	11 %	10 %
<b>Concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH-1 (log<sub>10</sub> copies/ml)</b>		
- Moyenne (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\ 000$	66 %	67 %
- $> 100\ 000$	34 %	33 %
<b>Taux initial des CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Moyenne (SD)	228 (86)	230 (81)
<b>Sous-type de VIH-1</b>		
- B	71 %	75 %
- Non-B	29 %	24 %

\* Dont 2 patients ayant été randomisés mais n'ayant jamais reçu les médicaments à l'étude.

\*\* Dont Indiens d'Amérique/natifs d'Alaska et Hawaïens/autochtones des îles pacifiques.

Le tableau 2 décrit les résultats à la semaine 48 de l'étude VERxVE (1100.1486). Ces résultats comprennent ceux de l'ensemble des patients randomisés après la période d'initiation du traitement de 14 jours avec Viramune à libération immédiate et ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle.

**Tableau 2 : Résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486\*.**

	<b>Viramune à libération immédiate n = 506</b>	<b>Viramune à libération prolongée n = 505</b>
Répondeur virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)	75,9 %	81,0 %
Échec virologique	5,9 %	3,2 %
- Absence de suppression jusqu'à la semaine 48	2,6 %	1,0 %
- Rebond	3,4 %	2,2 %
Arrêt du traitement avant la semaine 48	18,2 %	15,8 %
- Décès	0,6 %	0,2 %
- Événements indésirables	8,3 %	6,3 %
- Autre**	9,3 %	9,4 %

\* Dont les patients ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle après la randomisation.

Les patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation ont été exclus.

\*\* Dont les cas suivants : perdu de vue, retrait du consentement, non-observance, absence d'efficacité, grossesse et autre.

À la semaine 48, le changement moyen par rapport aux valeurs initiales du taux des lymphocytes CD4 a été respectivement de 184 cellules/mm<sup>3</sup> et de 197 cellules/mm<sup>3</sup> pour les groupes traités respectivement par Viramune à libération immédiate et Viramune à libération prolongée.

Le tableau 3 décrit les résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486 (après la randomisation) en fonction de la charge virale initiale.

**Tableau 3 : Résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486 par rapport à la charge virale initiale\*.**

	<b>Nombre de répondeurs/nombre total (%)</b>		<b>Différence en % (IC à 95 %)</b>
	<b>Viramune à libération immédiate</b>	<b>Viramune à libération prolongée</b>	
Strate de la charge virale initiale du VIH-1 (copies/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>Total</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1 ; 10,0)**</b>

\* Dont les patients ayant reçu au moins une dose de médicament en aveugle après la randomisation.

Les patients ayant arrêté le traitement au cours de la phase d'initiation ont été exclus.

\*\* Sur la base de tests statistiques de Cochran avec une correction de continuité pour le calcul de la variance.

Le pourcentage global de répondeurs au traitement observés au cours de l'étude 1100.1486 (y compris la période d'initiation), quelle que soit la formulation, a été de 793/1 068 = 74,3 %. Le dénominateur 1 068 comprend 55 patients ayant arrêté le traitement au cours de la période d'initiation et deux patients randomisés n'ayant jamais été traités avec la dose randomisée. Le numérateur 793 est le nombre de patients ayant répondu au traitement à 48 semaines (384 avec la formulation à libération immédiate et 409 avec la formulation à libération prolongée).

#### *Lipides, changement par rapport aux valeurs initiales*

Les changements par rapport aux valeurs initiales des concentrations de lipides à jeun sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Résumé des valeurs des lipides à l'initiation (sélection) et à la semaine 48 de l'étude 1100.1486.**

	Viramune à libération immédiate			Viramune à libération prolongée		
	Valeur initiale (moyenne) n = 503	Semaine 48 (moyenne) n = 407	Pourcentage de changement* n = 406	Valeur initiale (moyenne) n = 505	Semaine 48 (moyenne) n = 419	Pourcentage de changement* 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
Cholestérol total (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Cholestérol total /HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglycérides (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\* Le pourcentage de changement est la médiane des changements intra-patients par rapport aux valeurs initiales pour les patients disposant de valeurs initiales et à 48 semaines, mais il ne constitue pas une simple différence entre les valeurs initiales et les valeurs moyennes à la semaine 48.

*Patients remplaçant Viramune à libération immédiate par Viramune à libération prolongée*  
L'étude TRANxITION (étude 1100.1526) est une étude de phase 3 ayant évalué la tolérance et l'activité antivirale chez des patients remplaçant Viramune à libération immédiate par Viramune à libération prolongée. Dans cette étude ouverte, 443 patients déjà traités par une thérapie antivirale contenant Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour et dont la concentration d'ARN du VIH-1 était < 50 copies/ml ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour, soit Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour. Environ la moitié des patients recevaient en traitement de fond ténofovir + emtricitabine, les autres recevaient le sulfate d'abacavir + la lamivudine ou la zidovudine + la lamivudine. Environ la moitié des patients avaient été exposés pendant au moins trois ans à Viramune à libération immédiate avant de commencer l'étude 1100.1526.

24 semaines après la randomisation dans l'étude TRANxITION, respectivement 92,6 % et 93,6 % des patients traités par Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour ou Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour ont continué à présenter une concentration d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml.

#### 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/m<sup>2</sup> 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**

### Absorption :

La pharmacocinétique de la névirapine a été étudiée au cours d'une étude à dose unique (étude 1100.1485) de Viramune à libération prolongée menée chez 17 volontaires sains. La biodisponibilité relative de la névirapine administrée sous forme d'un comprimé de Viramune 400 mg à libération prolongée par rapport à deux comprimés de Viramune 200 mg à libération immédiate a été approximativement de 75 %. La concentration plasmatique maximale moyenne de la névirapine a été de 2 060 ng/ml mesurée en moyenne 24,5 heures après l'administration des comprimés de Viramune 400 mg à libération prolongée.

La pharmacocinétique de Viramune à libération prolongée a également été étudiée au cours d'une étude pharmacocinétique à doses multiples (étude 1100.1489) chez 24 patients infectés par le VIH-1 et remplaçant un traitement chronique par Viramune à libération immédiate par Viramune à libération prolongée. L' $ASC_{0-24,ss}$  et la  $C_{min,ss}$  de la névirapine mesurées après 19 jours d'administration à jeun de comprimés de Viramune 400 mg à libération prolongée une fois par jour ont atteint respectivement environ 80 % et 90 % de l' $ASC_{0-24,ss}$  et de la  $C_{min,ss}$  mesurées lorsque les patients étaient traités par les comprimés de Viramune 200 mg à libération immédiate deux fois par jour. La moyenne géométrique de la  $C_{min,ss}$  de la névirapine a été de 2 770 ng/ml.

Lorsque Viramune à libération prolongée a été administré simultanément à un repas riche en graisses, l' $ASC_{0-24,ss}$  et la  $C_{min,ss}$  de la névirapine ont atteint respectivement environ 94 % et 98 % de l' $ASC_{0-24,ss}$  et de la  $C_{min,ss}$  mesurées lorsque les patients étaient traités par les comprimés de Viramune à libération immédiate. La différence observée au niveau de la pharmacocinétique de la névirapine, lorsque les comprimés de Viramune à libération prolongée ont été administrés en dehors ou pendant les repas, n'a pas été considérée comme cliniquement significative. Les comprimés de Viramune à libération prolongée peuvent par conséquent être administrés avec ou sans nourriture.

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans leurs selles pouvant ressembler à des comprimés intacts. D'après les données disponibles à ce jour, il n'a pas été démontré que cela ait une incidence sur la réponse thérapeutique.

**Distribution** : La névirapine est lipophile et est essentiellement sous forme non ionisée au pH physiologique. 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 comprise entre 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 % ( $\pm 5$  %) 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 iso-enzymes 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  $^{14}\text{C}$ -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 répétée de 200 à 400 mg/jour.

**Insuffisance rénale** : Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine à libération immédiate ont été comparées chez 23 patients présentant soit une insuffisance

rénale légère ( $50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$ ) ou modérée ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ), soit une atteinte rénale sévère ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ), soit une insuffisance rénale, ou une insuffisance rénale phase terminale nécessitant une dialyse et chez 8 patients présentant une fonction rénale normale ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). 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 chez l'adulte de 200 mg de névirapine à libération immédiate 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  $\geq 20 \text{ ml/min}$ , une adaptation posologique de la névirapine n'est pas nécessaire. Chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et sous dialyse, il est recommandé d'administrer après chaque dialyse une dose supplémentaire de Viramune suspension buvable ou comprimés à libération immédiate correspondant à 50 % de la dose quotidienne recommandée de Viramune suspension buvable ou comprimés à libération immédiate, ce qui permettra de compenser les effets de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Viramune comprimés à libération prolongée n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

*Insuffisance 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 Viramune 200 mg comprimés à libération immédiate 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 200 mg de Viramune comprimés à libération immédiate, 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. Puisque la névirapine en doses multiples induit 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). Viramune comprimés à libération prolongée n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ; Viramune à libération immédiate doit donc être utilisé.

#### *Sexe*

Dans l'étude multinationale 2NN menée avec Viramune à libération immédiate, 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 effets du sexe des patients (masculin/féminin) sur la pharmacocinétique de Viramune à libération prolongée ont été étudiés au cours de l'étude 1100.1486. Les patients de sexe féminin ont tendance à présenter des concentrations résiduelles plus élevées (environ 20 à 30 %) à la fois dans les groupes traités par Viramune à libération prolongée et à libération immédiate.

#### *Personnes âgées*

La pharmacocinétique de la névirapine chez les adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas varier avec l'âge (de 18 à 68 ans). La névirapine n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients de plus de 65 ans. Les patients noirs (n = 80 par groupe) de l'étude 1100.1486 ont montré des concentrations résiduelles environ 30 % supérieures à celles des patients caucasiens (250 à 325 patients par groupe) à la fois dans les bras traités par Viramune à libération immédiate et à libération prolongée au cours de 48 semaines de traitement à la dose de 400 mg/jour.

#### *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/m<sup>2</sup> deux fois par jour (après une période d'initiation de 150 mg/m<sup>2</sup> 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.

L'analyse consolidée issue des protocoles 245, 356, 366, 377 et 403 du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a permis l'évaluation des patients pédiatriques de moins de 3 mois (n = 17) inclus dans ces essais PACTG. Les concentrations plasmatiques de névirapine observées étaient dans l'intervalle de celles observées chez l'adulte et chez le reste de la population pédiatrique, mais comportaient plus de variabilité entre les patients, en particulier au cours du deuxième mois de la vie.

La pharmacocinétique de Viramune à libération prolongée a été évaluée au cours de l'étude 1100.1518. Quarante-cinq patients (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ont reçu une posologie de Viramune à libération immédiate ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle pendant un minimum de 18 semaines, puis leur traitement a été remplacé par Viramune comprimés à libération prolongée (2 × 100 mg, 3 × 100 mg ou 1 × 400 mg une fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux pendant 10 jours. Les rapports des moyennes géométriques observés entre Viramune à libération prolongée et Viramune à libération immédiate ont été d'environ 90 % pour la C<sub>min,ss</sub> et l'ASC<sub>ss</sub> avec des intervalles de confiance à 90 % compris entre 80 et 125 % ; le rapport pour la C<sub>max,ss</sub> a été inférieur et conforme avec une forme pharmaceutique à libération prolongée administrée une fois par jour. Les moyennes géométriques des concentrations plasmatiques résiduelles pré-dose à l'état d'équilibre de Viramune à libération prolongée ont été respectivement de 3 880 ng/ml, 3 310 ng/ml et 5 350 ng/ml dans les tranches d'âge de 3 ans à < 6 ans, de 6 ans à < 12 ans et de 12 ans à < 18 ans. D'une manière générale, l'exposition chez les enfants a été similaire à celle observée chez les adultes traités par Viramune à libération prolongée dans l'étude 1100.1486.

Dans les études de biodisponibilité de doses uniques en groupes parallèles (études 1100.1517 et 1100.1531), les comprimés de Viramune à libération prolongée dosés à 50 et 100 mg ont présenté les caractéristiques d'une formulation à libération prolongée, c'est-à-dire une absorption prolongée et des concentrations maximales moins élevées, similaires aux résultats obtenus lorsqu'un comprimé à libération prolongée dosé à 400 mg a été comparé au comprimé de Viramune à libération immédiate de 200 mg.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose (sous forme monohydratée)  
Hypromellose  
Oxyde de fer jaune  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Pour la forme flacon, le produit doit être utilisé dans les 2 mois après ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce produit ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Conditionnements d'entretien :

Plaquette thermoformée en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium. Boîtes contenant 30 comprimés à libération prolongée ou 90 comprimés à libération prolongée.

ou

Flacon plastique en polyéthylène de haute densité (PEHD), muni d'un capuchon en plastique et d'un opercule scellé par induction. Les flacons contiennent 30 comprimés à libération prolongée.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/007 (30 comprimés, flacon)

EU/1/97/055/008 (30 comprimés, plaquette thermoformée)

EU/1/97/055/009 (90 comprimés, plaquette thermoformée)

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 5 février 1998

Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

*Viramune 200 mg Comprimés*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19441  
Grèce

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

*Viramune 50 mg/5 ml Suspension buvable et Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173 – 55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DE L'ETUI CONTENANT LES PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 200 mg comprimés  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : contient du lactose (voir la notice pour plus d'information).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés  
120 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/001 [60 comprimés]  
EU/1/97/055/003 [120 comprimés]

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Viramune 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DE L'ETUI CONTENANT LES PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 200 mg comprimés  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : contient du lactose (voir la notice pour plus d'information).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement pour le traitement d'initiation contenant 14 comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Viramune 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 200 mg comprimés  
névirapine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DE L'ETUI CONTENANT LE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 50 mg/5 ml Suspension Buvable  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de suspension buvable contient 10 mg de névirapine (sous forme semi-hydratée).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : inclus du saccharose, du sorbitol, du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle (voir la notice pour plus d'information).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

240 ml suspension buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Secouer doucement le flacon avant l'utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 6 mois.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Viramune 50 mg / 5 ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ETIQUETAGE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 50 mg/5 ml Suspension Buvable  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de suspension buvable contient 10 mg de névirapine (sous forme semi-hydratée).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : inclus du saccharose, du sorbitol, du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle (voir la notice pour plus d'information).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

240 ml suspension buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Secouer doucement le flacon avant l'utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 6 mois.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETUI CONTENANT LE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de névirapine (sous forme anhydre).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : contient du lactose (voir la notice pour plus d'information).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une prise par jour.

Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans les 2 mois après la 1<sup>ère</sup> ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/007

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de névirapine (sous forme anhydre).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une prise par jour.

Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans les 2 mois après la 1<sup>ère</sup> ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/007

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DE L'ETUI CONTENANT LES PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée  
névirapine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de névirapine (sous forme anhydre).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : contient du lactose (voir la notice pour plus d'information).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une prise par jour.

Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/97/055/008 [30 comprimés à libération prolongée]  
EU/1/97/055/009 [90 comprimés à libération prolongée]

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée  
névirapine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Viramune 200 mg comprimés** névirapine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Viramune et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viramune
3. Comment prendre Viramune
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Viramune
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Viramune et dans quels cas est-il utilisé**

Viramune appartient à un groupe de médicaments appelés antirétroviraux, utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

La substance active de votre médicament est dénommée névirapine. La névirapine appartient à une classe de médicaments destinés à lutter contre le VIH-1 dénommés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). La transcriptase inverse est une enzyme indispensable au VIH pour se multiplier. La névirapine empêche le fonctionnement de la transcriptase inverse. En empêchant la transcriptase inverse de fonctionner, Viramune aide à contrôler l'infection par le VIH-1.

Viramune est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1. Vous devez prendre Viramune en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés à votre cas.

**Si Viramune a été prescrit pour votre enfant, toute l'information contenue dans cette notice est adressée à votre enfant (dans ce cas veuillez lire "votre enfant" à la place de "vous").**

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viramune**

##### **Ne prenez jamais Viramune**

- Si vous êtes allergique à la névirapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez déjà pris Viramune avant et avez dû arrêter le traitement parce que vous avez eu :
  - une éruption cutanée grave
  - une éruption cutanée avec d'autres symptômes, par exemple :
    - fièvre
    - formation de cloques sur la peau
    - plaies dans la bouche
    - inflammation des yeux
    - gonflement du visage
    - œdème

- essoufflement
- douleurs musculaires ou articulaires
- malaise général
- douleurs abdominales
- une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique)
- une inflammation du foie (hépatite)
- Si vous avez une maladie hépatique grave
- Si vous avez dû arrêter, dans le passé, le traitement par Viramune en raison de troubles de votre fonction hépatique
- Si vous prenez des médicaments contenant des substances de phytothérapie telles que le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Cette substance de phytothérapie peut réduire l'effet de Viramune.

### **Avvertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Viramune.**

**Au cours des 18 premières semaines de votre traitement par Viramune, il est très important que vous et votre médecin fassiez attention à tout signe d'atteinte hépatique ou cutanée. Celles-ci peuvent devenir graves et même mettre votre vie en danger. Vous êtes plus à risque d'une telle réaction au cours des 6 premières semaines de traitement.**

**Si vous présentez une éruption cutanée sévère ou une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée accompagnée d'autres effets indésirables comme**

- de la fièvre
- la formation de cloques sur la peau
- des plaies dans la bouche
- une inflammation des yeux
- un gonflement du visage
- un œdème
- un essoufflement
- des douleurs musculaires ou articulaires
- un malaise général
- ou des douleurs abdominales

**VOUS DEVEZ ARRÊTER DE PRENDRE VIRAMUNE ET CONTACTER VOTRE MÉDECIN IMMÉDIATEMENT car ces effets peuvent mettre votre vie en danger ou entraîner le décès. Si vous remarquez sur votre peau un symptôme correspondant à une éruption cutanée même sans autre effet associé, prévenez votre médecin immédiatement, afin qu'il vous indique si vous devez arrêter votre traitement par Viramune.**

**Si vous ressentez des symptômes évoquant une atteinte du foie comme**

- une perte d'appétit
- des nausées
- des vomissements
- une coloration jaune de la peau (jaunisse)
- des douleurs abdominales

**vous devez arrêter de prendre Viramune et contacter immédiatement votre médecin.**

**Si vous présentez des réactions hépatiques sévères, cutanées ou d'hypersensibilité au cours de votre traitement par Viramune, VOUS NE DEVEZ PLUS REPRENDRE VIRAMUNE sans l'avis préalable de votre médecin.**

**Vous devez respecter la dose de VIRAMUNE prescrite par votre médecin. Ceci est particulièrement important pendant les 14 premiers jours du traitement (pour plus d'informations, voir le paragraphe « Comment prendre Viramune »)**

Certains patients ont un risque plus élevé de développer des problèmes hépatiques :

- les femmes
- les patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B ou C
- les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux
- les patients naïfs de traitement présentant un taux élevé en cellules CD4 lors de l'initiation du traitement par Viramune (plus de 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et plus de 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes)
- les patients prétraités ayant une charge virale plasmatique du VIH-1 détectable et un taux de cellules CD4 élevé lors de l'initiation du traitement par Viramune (plus de 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et plus de 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes)

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste (définissant l'entrée en stade SIDA), les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Une modification des graisses corporelles peut survenir chez des patients recevant une association de traitements antirétroviraux. Contacter votre médecin si vous remarquez une modification des graisses corporelles. (Voir rubrique 4 « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* »)

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une faiblesse du système immunitaire et un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Si vous prenez de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, informez votre médecin car il pourrait avoir besoin de faire vérifier votre nombre de globules blancs.

Ne prenez pas Viramune après une exposition au VIH à moins que l'infection par le VIH n'ait été diagnostiquée chez vous et que votre médecin vous ait demandé de le prendre.

La prednisone ne doit pas être utilisée pour traiter une éruption cutanée liée à la prise de Viramune.

Si vous prenez des contraceptifs oraux (par exemple la pilule) ou toute autre méthode de contraception hormonale pendant votre traitement par Viramune, vous devez utiliser en plus une méthode de contraception mécanique (par exemple des préservatifs) afin d'éviter une grossesse et la transmission du VIH à d'autres personnes.

Si vous prenez un traitement hormonal post-ménopausique, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous prenez ou si l'on vous prescrit de la rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose, veuillez en informer votre médecin avant de prendre ce médicament.

## Enfants et adolescents

Viramune comprimés convient aux :

- enfants âgés de 16 ans et plus.
- enfants âgés de moins de 16 ans et:
  - pesant 50 kg ou plus
  - ou dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 mètre carré

Pour les enfants plus petits une forme suspension buvable est disponible.

## Autres médicaments et Viramune

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant le début du traitement par Viramune. Votre médecin peut avoir à vérifier si l'efficacité de ces médicaments persiste et à ajuster leur posologie. Lisez attentivement les notices accompagnant tous les autres médicaments anti-VIH que vous prenez en même temps que Viramune.

Il est particulièrement important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment :

- du millepertuis (*Hypericum perforatum*, médicament pour traiter la dépression)
- de la rifampicine (médicament pour traiter la tuberculose)
- de la rifabutine (médicament pour traiter la tuberculose)
- des macrolides, par exemple la clarithromycine (médicament pour traiter les infections bactériennes)
- du fluconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- du kétoconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- de l'itraconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- de la méthadone (médicament utilisé pour le traitement de la dépendance aux opiacés)
- de la warfarine (médicament pour réduire la coagulation du sang)
- une contraception hormonale (par exemple la « pilule »)
- de l'atazanavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- du lopinavir/ritonavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- du fosamprenavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'efavirenz (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'étravirine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de la rilpivirine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de la zidovudine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'élvitégravir/cobicistat (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)

Votre médecin surveillera avec attention les effets de Viramune et de ces médicaments si vous les prenez en même temps.

Si vous êtes sous dialyse rénale, votre médecin pourra être amené à adapter la dose de Viramune. Ceci est dû au fait que Viramune peut être partiellement éliminé de la circulation sanguine lors de la dialyse.

## Viramune avec des aliments et boissons

Viramune peut être administré avec des aliments ou des boissons.

## Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible**.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez présenter une fatigue pendant votre traitement par Viramune. Vous devez prendre des précautions pendant la réalisation de certaines activités telles que conduire des véhicules, et utiliser des outils ou des machines. Si vous ressentez une fatigue, vous devez éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire des véhicules ou utiliser des outils ou des machines.

### **Viramune contient du lactose et du sodium**

Les comprimés de Viramune contiennent du lactose (sucre de lait).

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Les comprimés de Viramune contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Viramune**

Vous ne devez pas prendre Viramune seul. Vous devez le prendre avec au moins deux autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin vous recommandera les médicaments qui vous conviennent le mieux.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### Dose :

La dose est d'un comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période initiale). Après 14 jours, la dose habituelle est d'un comprimé à 200 mg deux fois par jour.

Il est très important que vous preniez uniquement un comprimé de Viramune par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période initiale). Si vous présentez une éruption cutanée pendant cette période, n'augmentez pas la dose mais consultez votre médecin.

Il a été montré que la période initiale de 14 jours permettait de réduire le risque d'éruption cutanée.

Comme Viramune doit toujours être pris en association à d'autres médicaments antirétroviraux, vous devez suivre attentivement les instructions pour ces autres médicaments. Ces instructions sont mentionnées sur les notices fournies avec ces médicaments.

Viramune est également disponible sous forme liquide en suspension buvable. Cette forme convient notamment si :

- vous éprouvez des difficultés à avaler des comprimés
- ou vous êtes un enfant pesant moins de 50 kg
- ou vous êtes un enfant ayant une surface corporelle inférieure à 1,25 mètre carré (votre médecin calculera votre surface corporelle)

Vous devrez prendre Viramune tant que votre médecin vous prescrira ce traitement.

Votre médecin surveillera l'état de votre foie par des analyses de sang et vous examinera afin de vérifier l'absence d'effets indésirables tels qu'une éruption cutanée (voir le paragraphe « *Avertissements et précautions* »). En fonction des résultats, votre médecin pourra décider de suspendre ou d'interrompre votre traitement par Viramune. Votre médecin pourra ensuite décider de reprendre le traitement par Viramune à une dose plus faible.

Prenez Viramune comprimé uniquement par voie orale (par la bouche). Ne pas mâcher vos comprimés. Vous pouvez prendre Viramune avec ou sans nourriture.

### **Si vous avez pris plus de Viramune que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de Viramune que la dose prescrite par votre médecin et indiquée dans cette notice. Les données concernant les surdosages en Viramune sont actuellement limitées. Consultez votre médecin si vous avez pris plus de Viramune que vous n'auriez dû.

### **Si vous oubliez de prendre Viramune**

Veillez à n'oublier aucune prise. Si vous vous apercevez de votre oubli dans les 8 heures suivant l'heure prévue de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible. Si vous vous apercevez de votre oubli plus de 8 heures après l'heure prévue de la prise, prenez uniquement la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous arrêtez de prendre Viramune**

Une prise régulière peut :

- fortement augmenter l'efficacité de l'association des antirétroviraux que vous recevez
- réduire le risque que votre infection par le VIH devienne résistante à vos médicaments antirétroviraux

Il est important que vous continuiez à prendre Viramune conformément aux instructions indiquées ci-dessus, à moins que votre médecin ne vous recommande d'arrêter.

Si votre traitement par Viramune a été interrompu pendant plus de sept jours, votre médecin vous demandera de le reprendre en recommençant par une période initiale de 14 jours avec une prise par jour (décrite plus haut) avant de revenir aux deux prises par jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Comme cela est mentionné au paragraphe « Avertissements et précautions », les effets indésirables les plus importants de Viramune sont des éruptions cutanées et des atteintes du foie graves, pouvant mettre votre vie en danger. Ces réactions surviennent principalement au cours des 18 premières semaines du traitement par Viramune. Cette période nécessite donc une surveillance étroite par votre médecin.**

Si vous constatez une quelconque manifestation sur votre peau, informez votre médecin immédiatement.

Si elles surviennent, les éruptions cutanées sont le plus souvent d'intensité légère à modérée. Toutefois, chez certains patients, l'éruption cutanée peut être grave et mettre la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), et se manifester par la formation de cloques sur la peau. Des cas mortels ont été rapportés. La plupart des éruptions, quelle que soit leur intensité, surviennent au cours des six premières semaines de traitement.

Si une éruption cutanée se manifeste et que vous ressentez un malaise général, vous devez interrompre le traitement et consulter votre médecin immédiatement.

Des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) peuvent survenir. Elles peuvent prendre la forme d'une réaction anaphylactique (une forme sévère de réaction allergique) avec des symptômes tels que :

- éruption cutanée
- un gonflement du visage
- difficultés à respirer (bronchospasme)
- choc anaphylactique

Des réactions d'hypersensibilité peuvent également se manifester sous forme d'éruption cutanée associée à d'autres effets indésirables tels que :

- fièvre
- formation de cloques sur votre peau
- plaies dans la bouche
- inflammation des yeux
- gonflement du visage
- œdème
- essoufflement
- douleurs musculaires ou articulaires
- diminution du nombre de vos globules blancs (granulocytopenie)
- malaise général
- troubles sévères du foie ou des reins (insuffisance hépatique ou rénale)

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez une éruption cutanée ou l'un des effets indésirables correspondant à une réaction d'hypersensibilité (allergique). De telles réactions peuvent mettre votre vie en danger.

Des anomalies des fonctions hépatiques ont été décrites lors de traitements par Viramune. Elles ont inclus des cas d'inflammation du foie (hépatite) qui peuvent être soudains et intenses (hépatite fulminante) ainsi que des cas d'insuffisance hépatique, pouvant tous deux être fatals.

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évoquant une atteinte de votre foie :

- une perte d'appétit
- un mal au cœur (nausées)
- des vomissements
- une coloration jaune de la peau (jaunisse)
- des douleurs abdominales

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés chez des patients traités par Viramune :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- éruption cutanée

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- maux de tête
- mal au cœur (nausées)
- vomissements
- douleurs abdominales
- selles liquides (diarrhée)
- inflammation du foie (hépatite)
- fatigue
- fièvre
- anomalies des tests de la fonction hépatique

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réaction allergique caractérisée par une éruption cutanée, un gonflement du visage, des difficultés à respirer (bronchospasme) ou un choc anaphylactique.
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- coloration jaune de la peau (jaunisse)
- éruptions cutanées sévères et menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell)
- urticaire
- gonflement par accumulation de liquide sous la peau (angioedème)
- douleurs articulaires (arthralgies)
- douleurs musculaires (myalgies)
- baisse du taux sanguin du phosphore
- augmentation de la pression artérielle

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- inflammation soudaine et intense du foie (hépatite fulminante)
- réaction médicamenteuse avec symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)

Les événements indésirables suivants ont été observés au cours de traitements associant Viramune à d'autres médicaments anti-rétroviraux :

- diminution du nombre de globules rouges ou de plaquettes sanguines
- inflammation du pancréas
- diminution ou anomalie des sensations au niveau de la peau.

Ces événements sont fréquemment observés au cours de traitements avec d'autres médicaments anti-rétroviraux, et ils peuvent survenir lorsque Viramune est associé à ces médicaments. Toutefois, il est peu probable que le traitement par Viramune soit à l'origine de ces événements.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

Une diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie) peut être observée, à une fréquence plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Une diminution du nombre de globules rouges (anémie), qui peut être due au traitement par la névirapine, est aussi plus fréquemment observée chez les enfants que chez les adultes. Comme pour tout symptôme cutané, informez votre médecin si votre enfant présente un effet indésirable.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Viramune**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Viramune

- La substance active est la névirapine. Chaque comprimé contient 200 mg de névirapine.
- Les autres composants sont :
  - de la cellulose microcristalline,
  - du lactose (sous forme monohydratée),
  - de la povidone K25,
  - du carboxyméthylamidon sodique,
  - de la silice colloïdale et
  - du stéarate de magnésium.

### Comment se présente Viramune et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés blancs, ovales et biconvexes. L'une des faces porte le code « 54 193 » avec une ligne séparatrice entre « 54 » et « 193 ». L'autre face est marquée par le logo du laboratoire.

La barre de cassure n'est pas destinée à fractionner le comprimé.

Viramune se présente sous forme de comprimés, conditionnés en plaquettes thermoformées (14, 60 ou 120 comprimés par boîte). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Viramune est aussi disponible sous forme de suspension buvable.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

### Fabricant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

ou

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19441  
Grèce

ou

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +35 31 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Viramune 50mg/5ml suspension buvable névirapine**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Viramune et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viramune
3. Comment prendre Viramune
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Viramune
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Viramune et dans quels cas est-il utilisé**

Viramune appartient à un groupe de médicaments appelés antirétroviraux, utilisés dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1).

La substance active de votre médicament est dénommée névirapine. La névirapine appartient à une classe de médicaments destinés à lutter contre le VIH-1 dénommés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). La transcriptase inverse est une enzyme indispensable au VIH pour se multiplier. La névirapine empêche le fonctionnement de la transcriptase inverse. En empêchant la transcriptase inverse de fonctionner, Viramune aide à contrôler l'infection par le VIH-1.

Viramune est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1. Vous devez prendre Viramune en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés à votre cas.

**Si Viramune a été prescrit pour votre enfant, toute l'information contenue dans cette notice est adressée à votre enfant (dans ce cas veuillez lire « votre enfant » à la place de « vous »).**

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viramune**

##### **Ne prenez jamais Viramune**

- Si vous êtes allergique à la névirapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez déjà pris Viramune avant et avez dû arrêter le traitement parce que vous avez eu :
  - une éruption cutanée grave
  - une éruption cutanée avec d'autres symptômes, par exemple :
    - fièvre
    - formation de cloques sur la peau
    - plaies dans la bouche
    - inflammation des yeux
    - gonflement du visage

- œdème
- essoufflement
- douleurs musculaires ou articulaires
- malaise général
- douleurs abdominales
- une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique)
- une inflammation du foie (hépatite)
- Si vous avez une maladie hépatique grave
- Si vous avez dû arrêter, dans le passé, le traitement par Viramune en raison de troubles de votre fonction hépatique
- Si vous prenez des médicaments contenant des substances de phytothérapie telles que le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Cette substance de phytothérapie peut réduire l'effet de Viramune.

### **Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Viramune.**

**Au cours des 18 premières semaines de votre traitement par Viramune, il est très important que vous et votre médecin fassiez attention à tout signe d'atteinte hépatique ou cutanée. Celles-ci peuvent devenir graves et même mettre votre vie en danger. Vous êtes plus à risque d'une telle réaction au cours des 6 premières semaines de traitement.**

**Si vous présentez une éruption cutanée sévère ou une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée accompagnée d'autres effets indésirables comme**

- de la fièvre
- la formation de cloques sur la peau
- des plaies dans la bouche
- une inflammation des yeux
- un gonflement du visage
- un œdème
- un essoufflement
- des douleurs musculaires ou articulaires
- un malaise général
- ou des douleurs abdominales

**VOUS DEVEZ ARRÊTER DE PRENDRE VIRAMUNE ET CONTACTER VOTRE MEDECIN IMMEDIATEMENT car ces effets peuvent mettre votre vie en danger ou entraîner le décès. Si vous remarquez sur votre peau un symptôme correspondant à une éruption cutanée même sans autre effet associé, prévenez votre médecin immédiatement, afin qu'il vous indique si vous devez arrêter votre traitement par Viramune.**

**Si vous ressentez des symptômes évoquant une atteinte du foie comme**

- une perte d'appétit
- des nausées
- des vomissements
- une coloration jaune de la peau (jaunisse)
- des douleurs abdominales

**vous devez arrêter de prendre Viramune et contacter immédiatement votre médecin.**

**Si vous présentez des réactions hépatiques sévères, cutanées ou d'hypersensibilité au cours de votre traitement par Viramune, VOUS NE DEVEZ PLUS REPRENDRE CE TRAITEMENT sans l'avis préalable de votre médecin.**

**Vous devez respecter la dose de Viramune prescrite par votre médecin. Ceci est particulièrement important pendant les 14 premiers jours du traitement (pour plus d'informations, voir le paragraphe « Comment prendre Viramune »)**

Certains patients ont un risque plus élevé de développer des problèmes hépatiques :

- les femmes
- les patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B ou C
- les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux
- les patients naïfs de traitement présentant un taux élevé en cellules CD4 lors de l'initiation du traitement par Viramune (plus de 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et plus de 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes)
- les patients prétraités ayant une charge virale plasmatique du VIH-1 détectable et un taux de cellules CD4 élevé lors de l'initiation du traitement par Viramune (plus de 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et plus de 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes)

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste (définissant l'entrée en stade SIDA), les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Une modification des graisses corporelles peut survenir chez des patients recevant une association de traitements antirétroviraux. Contacter votre médecin si vous remarquez une modification des graisses corporelles. (Voir rubrique 4 « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* »)

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une faiblesse du système immunitaire et un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Si vous prenez de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, informez votre médecin car il pourrait avoir besoin de faire vérifier votre nombre de globules blancs.

Ne prenez pas Viramune après une exposition au VIH à moins que l'infection par le VIH n'ait été diagnostiquée chez vous et que votre médecin vous ait demandé de le prendre.

La prednisone ne doit pas être utilisée pour traiter une éruption cutanée liée à la prise de Viramune.

Si vous prenez des contraceptifs oraux (par exemple la pilule) ou toute autre méthode de contraception hormonale pendant votre traitement par Viramune, vous devez utiliser en plus une méthode de contraception mécanique (par exemple des préservatifs) afin d'éviter une grossesse et la transmission du VIH à d'autres personnes.

Si vous prenez un traitement hormonal post-ménopausique, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous prenez ou si l'on vous prescrit de la rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose, veuillez en informer votre médecin avant de prendre ce médicament.

### Enfants et adolescents

Viramune suspension buvable peut être pris par des enfants de tout âge. Suivez rigoureusement les recommandations du médecin qui suit votre enfant.

Viramune est également disponible sous forme de comprimés. Viramune comprimé convient aux :

- enfants âgés de 16 ans et plus,
- enfants âgés de moins de 16 ans et :
  - pesant 50 kg ou plus
  - ou dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 mètre carré

### Autres médicaments et Viramune

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant le début du traitement par Viramune. Votre médecin peut avoir à vérifier si l'efficacité de ces médicaments persiste et à ajuster leur posologie. Lisez attentivement les notices accompagnant tous les autres médicaments anti-VIH que vous prenez en même temps que Viramune.

Il est particulièrement important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment :

- du millepertuis (*Hypericum perforatum*, médicament pour traiter la dépression)
- de la rifampicine (médicament pour traiter la tuberculose)
- de la rifabutine (médicament pour traiter la tuberculose)
- des macrolides, par exemple la clarithromycine (médicament pour traiter les infections bactériennes)
- du fluconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- du kétoconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- de l'itraconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- de la méthadone (médicament utilisé pour le traitement de la dépendance aux opiacés)
- de la warfarine (médicament pour réduire la coagulation du sang)
- une contraception hormonale (par exemple la « pilule »)
- de l'atazanavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- du lopinavir/ritonavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- du fosamprenavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'efavirenz (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'étravirine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de la rilpivirine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de la zidovudine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'elvitégravir/cobicistat (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)

Votre médecin surveillera avec attention les effets de Viramune et de ces médicaments si vous les prenez en même temps.

Si vous êtes sous dialyse rénale, votre médecin pourra être amené à adapter la dose de Viramune. Ceci est dû au fait que Viramune peut être partiellement éliminé de la circulation sanguine lors de la dialyse.

### Viramune avec des aliments et boissons

Viramune suspension buvable peut être administré avec des aliments ou des boissons.

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible**.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez présenter une fatigue pendant votre traitement par Viramune. Vous devez prendre des précautions pendant la réalisation de certaines activités telles que conduire des véhicules, et utiliser des outils ou des machines. Si vous ressentez une fatigue, vous devez éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire des véhicules ou utiliser des outils ou des machines.

### **Viramune contient du saccharose, du sorbitol, du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle et du sodium**

Viramune suspension buvable contient 150 mg de saccharose par ml. Ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques. Si votre médecin vous a dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament. Il peut être nocif pour les dents.

Viramune suspension buvable contient 162 mg de sorbitol par ml. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

Viramune suspension buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Ces excipients peuvent causer des réactions allergiques au fil du temps.

Viramune suspension buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Viramune**

Vous ne devez pas prendre Viramune seul. Vous devez le prendre avec au moins deux autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin vous recommandera les médicaments qui vous conviennent le mieux.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte, la dose habituelle est de 20 ml par prise.

Le médecin de votre enfant calculera la dose nécessaire à votre enfant. Ce calcul sera fonction de l'âge et du poids de votre enfant, ou de sa surface corporelle. Assurez-vous d'avoir bien compris les explications du médecin en ce qui concerne la dose que vous devez administrer à votre enfant.

#### Adultes

Chez l'adulte, la posologie est de 20 ml (200 mg) par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (phase " initiale"). Après 14 jours, la dose habituelle est de 20 ml (200 mg) deux fois par jour.

Il est très important que vous preniez uniquement 20 ml de Viramune par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période initiale). Si vous présentez une éruption cutanée pendant cette période, n'augmentez pas la dose mais consultez votre médecin.

Viramune est également disponible sous forme de comprimés dosés à 200 mg pour les patients âgés de 16 ans et plus.

#### Enfants

La dose pour les enfants, au cours des 14 premiers jours de traitement (période initiale), est de 4 mg/kg pour une posologie en fonction du poids ou de 150 mg/m<sup>2</sup> pour une posologie en fonction de la surface

corporelle, une fois par jour. Ensuite, le traitement de votre enfant sera modifié pour une administration deux fois par jour, et le médecin de votre enfant décidera la dose exacte à lui administrer sur la base de son poids ou de sa surface corporelle.

Il est très important que votre enfant prenne Viramune uniquement une fois par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période initiale). Si votre enfant développe une éruption cutanée pendant cette période, n'augmentez pas la dose mais consultez le médecin de votre enfant.

Viramune est également disponible sous forme de comprimés dosés à 200 mg pour les enfants les plus âgés, notamment les adolescents, pesant plus de 50 kg ou ayant une surface corporelle supérieure à 1,25 m<sup>2</sup>. Le médecin de votre enfant vous indiquera la dose exacte à lui administrer. Le médecin de votre enfant contrôlera régulièrement le poids ou la surface corporelle de votre enfant afin d'adapter la dose. Si vous avez le moindre doute, consultez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien.

Le flacon de Viramune suspension buvable doit être doucement agité avant l'administration. Mesurez la dose exacte à l'aide d'une seringue graduée.

Si vous êtes un adulte et choisissez d'utiliser un autre dispositif d'administration que la seringue graduée (par exemple un verre gradué ou une cuillère), assurez-vous d'avoir pris la totalité de la dose de Viramune, car des résidus de votre médicament pourraient rester dans le verre ou sur la cuillère. Pour ce faire, rincez soigneusement le dispositif utilisé à l'eau et buvez-la.

La seringue d'administration orale graduée et le verre gradué ne sont pas fournis avec Viramune suspension buvable. Demandez une seringue d'administration ou un verre gradué à votre pharmacien si vous n'en avez pas.

Il a été montré que la période initiale de 14 jours permettait de réduire le risque d'éruption cutanée.

Comme Viramune doit toujours être pris en association à d'autres médicaments antirétroviraux, vous devez suivre attentivement les instructions pour ces autres médicaments. Ces instructions sont mentionnées sur les notices fournies avec ces médicaments.

Vous devrez prendre Viramune tant que votre médecin vous prescrira ce traitement.

Votre médecin surveillera l'état de votre foie par des analyses de sang et vérifiera l'absence d'effets indésirables tels que des éruptions cutanées (voir le paragraphe « *Avertissements et précautions* »). En fonction des résultats, votre médecin pourra décider de suspendre ou d'interrompre le traitement par Viramune. Votre médecin pourra ensuite décider de reprendre le traitement par Viramune à une dose plus faible.

Viramune se présente sous forme d'une suspension buvable à prendre uniquement par voie orale (par la bouche). Agitez doucement le flacon avant de prendre votre médicament.

#### **Si vous avez pris plus de Viramune que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de Viramune que la dose prescrite par votre médecin et indiquée dans cette notice. Les données concernant les surdosages en Viramune sont actuellement limitées. Consultez votre médecin si vous avez pris plus de Viramune que vous n'auriez dû.

#### **Si vous oubliez de prendre Viramune**

Veillez à n'oublier aucune prise. Si vous vous apercevez de votre oubli dans les 8 heures suivant l'heure prévue de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible. Si vous vous apercevez de votre oubli plus de 8 heures après l'heure prévue de la prise, prenez uniquement la dose suivante à l'heure habituelle.

#### **Si vous arrêtez de prendre Viramune**

Une prise régulière peut :

- fortement augmenter l'efficacité de l'association des antirétroviraux que vous recevez

- réduire le risque que votre infection par le VIH devienne résistante à vos médicaments antirétroviraux

Il est important que vous continuiez à prendre Viramune conformément aux instructions indiquées ci-dessus, à moins que votre médecin ne vous recommande d'arrêter.

Si le traitement par Viramune a été interrompu pendant plus de sept jours, votre médecin vous demandera de le reprendre en recommençant par une période initiale de 14 jours avec une prise par jour (décrite plus haut) avant de revenir aux deux prises par jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Comme cela est mentionné au paragraphe « Avertissements et précautions », les effets indésirables les plus importants de Viramune sont des éruptions cutanées et des atteintes du foie graves, pouvant mettre votre vie ou celle de votre enfant en danger. Ces réactions surviennent principalement au cours des 18 premières semaines du traitement par Viramune. Cette période nécessite donc une surveillance étroite par votre médecin**

Si vous constatez une quelconque manifestation sur votre peau, informez votre médecin immédiatement.

Si elles surviennent, les éruptions cutanées sont le plus souvent d'intensité légère à modérée. Toutefois, chez certains patients, l'éruption cutanée peut être grave et mettre la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), et se manifester par la formation de cloques sur la peau. Des cas mortels ont été rapportés. La plupart des éruptions, quelle que soit leur sévérité, surviennent au cours des six premières semaines de traitement.

Si une éruption cutanée se manifeste et que vous ressentez un malaise général, vous devez interrompre le traitement et consulter votre médecin immédiatement. Surveillez attentivement toute apparition d'une éruption cutanée chez votre enfant. Une éruption en apparence bénigne (par exemple un érythème fessier) pourrait être liée à l'administration de Viramune. En cas de doute, n'hésitez pas à consulter le médecin de votre enfant.

Des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) peuvent survenir. Elles peuvent prendre la forme d'une réaction anaphylactique (une forme sévère de réaction allergique) avec des symptômes tels que :

- éruption cutanée
- un gonflement du visage
- difficultés à respirer (bronchospasme)
- choc anaphylactique

Des réactions d'hypersensibilité peuvent également se manifester sous forme d'éruption cutanée associée à d'autres effets indésirables tels que :

- fièvre
- formation de cloques sur votre peau

- plaies dans la bouche
- inflammation des yeux
- gonflement du visage
- œdème
- essoufflement
- douleurs musculaires ou articulaires
- diminution du nombre de vos globules blancs (granulocytopenie)
- malaise général
- troubles sévères du foie ou des reins (insuffisance hépatique ou rénale)

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez une éruption cutanée ou l'un des effets indésirables correspondant à une réaction d'hypersensibilité (allergique). De telles réactions peuvent mettre votre vie en danger.

Des anomalies des fonctions hépatiques ont été décrites lors de traitements par Viramune. Elles ont inclus des cas d'inflammation du foie (hépatite), qui peuvent être soudains et intenses (hépatite fulminante) ainsi que des cas d'insuffisance hépatique, pouvant tous deux être fatals.

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivant, évoquant une atteinte de votre foie :

- une perte d'appétit
- un mal au cœur (nausées)
- des vomissements
- une coloration jaune de la peau (jaunisse)
- des douleurs abdominales

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés chez des patients traités par Viramune :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- éruption cutanée

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- maux de tête
- mal au cœur (nausées)
- vomissements
- douleurs abdominales
- selles liquides (diarrhée)
- inflammation du foie (hépatite)
- fatigue
- fièvre
- anomalies des tests de la fonction hépatique

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réaction allergique caractérisée par une éruption cutanée, un gonflement du visage, des difficultés à respirer (bronchospasme) ou un choc anaphylactique
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- coloration jaune de la peau (jaunisse)
- éruptions cutanées sévères et menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell)
- urticaire
- gonflement par accumulation de liquide sous la peau (angioedème)
- douleurs articulaires (arthralgies)
- douleurs musculaires (myalgies)
- baisse du taux sanguin du phosphore

- augmentation de la pression artérielle

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- inflammation soudaine et intense du foie (hépatite fulminante)
- réaction médicamenteuse avec symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)

Les événements indésirables suivants ont été observés au cours de traitements associant Viramune à d'autres médicaments anti-rétroviraux :

- diminution du nombre de globules rouges ou de plaquettes sanguines
- inflammation du pancréas
- diminution ou anomalie des sensations au niveau de la peau.

Ces événements sont fréquemment observés au cours de traitements avec d'autres médicaments anti-rétroviraux, et ils peuvent survenir lorsque Viramune est associé à ces médicaments. Toutefois, il est peu probable que le traitement par Viramune soit à l'origine de ces événements.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

Une diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie) peut être observée, à une fréquence plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Une diminution du nombre de globules rouges (anémie), qui peut être due au traitement par la névirapine, est aussi plus fréquemment observée chez les enfants que chez les adultes. Comme pour tout symptôme cutané, informez votre médecin si votre enfant présente un effet indésirable.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Viramune**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Viramune doit être utilisé dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Viramune**

- La substance active est la névirapine. Chaque 5 ml contient 50 mg du principe actif névirapine (sous forme semi-hydratée).
- Les autres composants sont
  - du carbomer,
  - du parahydroxybenzoate de méthyle,
  - du parahydroxybenzoate de propyle,

- du sorbitol,
- du saccharose,
- du polysorbate 80,
- de l'hydroxyde de sodium et
- de l'eau purifiée.

### **Comment se présente Viramune et contenu de l'emballage extérieur**

Viramune suspension buvable est une suspension homogène de couleur blanche à blanchâtre.

Viramune se présente sous forme de suspension buvable, conditionnée en flacons à utiliser par voie orale ; chaque flacon contient 240 ml de suspension.

Viramune est aussi conditionné sous forme de comprimés dosés à 200 mg pour les enfants les plus âgés et les adultes.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

### **Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

ou

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +35 31 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée névirapine**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Viramune et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viramune
3. Comment prendre Viramune
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Viramune
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Viramune et dans quels cas est-il utilisé**

Viramune appartient à un groupe de médicaments appelés antirétroviraux, utilisés dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1).

La substance active de votre médicament est dénommée névirapine. La névirapine appartient à une classe de médicaments destinés à lutter contre le VIH-1 dénommés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). La transcriptase inverse est une enzyme indispensable au VIH pour se multiplier. La névirapine empêche le fonctionnement de la transcriptase inverse. En empêchant la transcriptase inverse de fonctionner, Viramune aide à contrôler l'infection par le VIH-1.

Viramune est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants âgés de trois ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1. Vous devez prendre Viramune en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés à votre cas.

Viramune comprimés à libération prolongée doit uniquement être utilisé après deux semaines de traitement avec une autre forme de Viramune (comprimés à libération immédiate ou suspension buvable), sauf si vous êtes actuellement traité par Viramune et que vous changez pour la forme à libération prolongée.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viramune**

##### **Ne prenez jamais Viramune**

- Si vous êtes allergique à la névirapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez déjà pris Viramune avant et avez dû arrêter le traitement parce que vous avez eu :
  - une éruption cutanée grave
  - une éruption cutanée avec d'autres symptômes, par exemple :
    - fièvre
    - formation de cloques sur la peau

- plaies dans la bouche
- inflammation des yeux
- gonflement du visage
- œdème
- essoufflement
- douleurs musculaires ou articulaires
- malaise général
- douleurs abdominales
- une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique)
- une inflammation du foie (hépatite).
- Si vous avez une maladie hépatique grave.
- Si vous avez dû arrêter, dans le passé, le traitement par Viramune en raison de troubles de votre fonction hépatique.
- Si vous prenez des médicaments contenant des substances de phytothérapie telles que le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Cette substance de phytothérapie peut réduire l'effet de Viramune.

### **Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Viramune.**

**Au cours des 18 premières semaines de votre traitement par Viramune, il est très important que vous et votre médecin fassiez attention à tout signe d'atteinte hépatique ou cutanée. Celles-ci peuvent devenir graves et même mettre votre vie en danger. Vous êtes plus à risque d'une telle réaction au cours des 6 premières semaines de traitement.**

**Si vous présentez une éruption cutanée sévère ou une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée accompagnée d'autres effets indésirables comme**

- de la fièvre
- la formation de cloques sur la peau
- des plaies dans la bouche
- une inflammation des yeux
- un gonflement du visage
- un œdème
- un essoufflement
- des douleurs musculaires ou articulaires
- un malaise général
- ou des douleurs abdominales

**VOUS DEVEZ ARRÊTER DE PRENDRE VIRAMUNE ET CONTACTER votre médecin IMMÉDIATEMENT car ces effets peuvent mettre votre vie en danger ou entraîner le décès. Si vous remarquez sur votre peau un symptôme correspondant à une éruption cutanée même sans autre effet associé, prévenez votre médecin immédiatement, afin qu'il vous indique si vous devez arrêter votre traitement par Viramune.**

**Si vous ressentez des symptômes évoquant une atteinte du foie comme**

- une perte d'appétit
- des nausées
- des vomissements
- une coloration jaune de la peau (jaunisse)
- des douleurs abdominales

**vous devez arrêter de prendre Viramune et contacter immédiatement votre médecin.**

**Si vous présentez des réactions hépatiques sévères, cutanées ou d'hypersensibilité au cours de votre traitement par Viramune, VOUS NE DEVEZ PLUS REPRENDRE VIRAMUNE sans l'avis préalable de votre médecin.**

**Vous devez respecter la dose de Viramune prescrite par votre médecin. Ceci est particulièrement important pendant les 14 premiers jours du traitement (pour plus d'informations, voir le paragraphe « Comment prendre Viramune »).**

Certains patients ont un risque plus élevé de développer des problèmes hépatiques :

- les femmes
- les patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B ou C
- les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux
- les patients naïfs de traitement présentant un taux élevé en cellules CD4 lors de l'initiation du traitement par Viramune (plus de 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et plus de 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes)
- les patients prétraités ayant une charge virale plasmatique du VIH-1 détectable et un taux de cellules CD4 élevé lors de l'initiation du traitement par Viramune (plus de 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et plus de 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste (définissant l'entrée en stade SIDA), les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Une modification des graisses corporelles peut survenir chez des patients recevant une association de traitements antirétroviraux. Contacter votre médecin si vous remarquez une modification des graisses corporelles (voir rubrique 4 « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* »).

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une faiblesse du système immunitaire et un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Si vous prenez de façon concomitante de la névirapine et de la zidovudine, informez votre médecin car il pourrait avoir besoin de faire vérifier votre nombre de globules blancs.

Ne prenez pas Viramune après une exposition au VIH à moins que l'infection par le VIH n'ait été diagnostiquée chez vous et que votre médecin vous ait demandé de le prendre.

La prednisone ne doit pas être utilisée pour traiter une éruption cutanée liée à la prise de Viramune.

Si vous prenez des contraceptifs oraux (par exemple la pilule) ou toute autre méthode de contraception hormonale pendant votre traitement par Viramune, vous devez utiliser en plus une méthode de contraception mécanique (par exemple des préservatifs) afin d'éviter une grossesse et la transmission du VIH à d'autres personnes.

Si vous prenez un traitement hormonal post-ménopausique, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous prenez ou si l'on vous prescrit de la rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose, veuillez en informer votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les comprimés ou une partie des comprimés de Viramune à libération prolongée peuvent occasionnellement être éliminés et être observés dans les selles (fèces). Ils peuvent ressembler à des comprimés entiers mais il n'a pas été mis en évidence que cela affecte l'efficacité de la névirapine.

### **Enfants et adolescents**

Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée peut convenir aux enfants :

- âgés de 8 ans et plus et pesant 43,8 kg ou plus
- âgés de plus de 3 ans et de moins de 8 ans, et pesant 25 kg ou plus
- ayant une surface corporelle de 1,17 mètre carré ou plus.

Pour les enfants plus petits, une forme suspension buvable est disponible.

### **Autres médicaments et Viramune**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant le début du traitement par Viramune. Votre médecin peut avoir à vérifier si l'efficacité de ces médicaments persiste et à ajuster leur posologie. Lisez attentivement les notices accompagnant tous les autres médicaments anti-VIH que vous prenez en même temps que Viramune.

Il est particulièrement important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment :

- du millepertuis (*Hypericum perforatum*, médicament pour traiter la dépression)
- de la rifampicine (médicament pour traiter la tuberculose)
- de la rifabutine (médicament pour traiter la tuberculose)
- des macrolides, par exemple la clarithromycine (médicament pour traiter les infections bactériennes)
- du fluconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- du kétoconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- de l'itraconazole (médicament pour traiter les infections fongiques)
- de la méthadone (médicament utilisé pour le traitement de la dépendance aux opiacés)
- de la warfarine (médicament pour réduire la coagulation du sang)
- une contraception hormonale (par exemple la « pilule »)
- de l'atazanavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- du lopinavir/ritonavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- du fosamprenavir (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'efavirenz (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'étravirine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de la rilpivirine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de la zidovudine (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)
- de l'elvitégravir/cobicistat (un autre médicament pour traiter l'infection par le VIH)

Votre médecin surveillera avec attention les effets de Viramune et de ces médicaments si vous les prenez en même temps.

### **Viramune avec des aliments et boissons**

Viramune peut être administré avec des aliments ou des boissons.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible**.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez présenter une fatigue pendant votre traitement par Viramune. Des précautions doivent être prises pendant la réalisation de certaines activités telles que la conduite de véhicules, et l'utilisation d'outils ou de machines. Si vous ressentez une fatigue, vous devez éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses, notamment conduire des véhicules et utiliser des outils ou des machines.

### **Viramune contient du lactose**

Les comprimés à libération prolongée de Viramune contiennent du lactose (sucre de lait). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Viramune**

Vous ne devez pas prendre Viramune seul. Vous devez le prendre avec au moins deux autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin vous recommandera les médicaments qui vous conviennent le mieux.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### Posologie :

#### Adulte :

La dose est d'un comprimé à 200 mg de Viramune par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période d'initiation). Un conditionnement spécifique pour l'initiation du traitement avec Viramune 200 mg comprimés est disponible pour cette période d'initiation. Après 14 jours, la dose habituelle est d'un comprimé à libération prolongée de 400 mg une fois par jour.

Il est très important que vous preniez uniquement un comprimé de Viramune par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période d'initiation). Si vous présentez une éruption cutanée pendant cette période, ne commencez pas à prendre Viramune comprimés à libération prolongée mais consultez votre médecin.

Il a été montré que la période d'initiation de 14 jours permettait de réduire le risque d'éruption cutanée.

Les patients déjà traités par comprimés à libération immédiate ou suspension buvable peuvent passer aux comprimés à libération prolongée sans période d'initiation.

Comme Viramune doit toujours être pris en association à d'autres médicaments antirétroviraux, vous devez suivre attentivement les instructions pour ces autres médicaments. Ces instructions sont mentionnées sur les notices fournies avec ces médicaments.

Viramune est également disponible en suspension buvable (pour toutes les tranches d'âge, de poids et de surface corporelle).

Vous devrez prendre Viramune tant que votre médecin vous prescrira ce traitement.

Votre médecin surveillera l'état de votre foie par des analyses de sang et vous examinera afin de vérifier l'absence d'effets indésirables tels qu'une éruption cutanée (voir le paragraphe « *Avertissements et précautions* »). En fonction des résultats, votre médecin pourra décider de suspendre ou d'interrompre votre traitement par Viramune. Votre médecin pourra ensuite décider de reprendre le traitement par Viramune à une dose plus faible.

Si vous présentez une atteinte de la fonction rénale ou hépatique, quelle que soit la sévérité, utilisez uniquement Viramune 200 mg comprimés ou Viramune 50 mg/5 ml suspension buvable.

Les comprimés à libération prolongée de Viramune doivent être pris uniquement par voie orale (par la bouche). Ne pas mâcher les comprimés à libération prolongée. Vous pouvez prendre Viramune avec ou sans nourriture.

#### **Si vous avez pris plus de Viramune que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de Viramune que la dose prescrite par votre médecin et indiquée dans cette notice. Les données concernant les surdosages en Viramune sont actuellement limitées. Consultez votre médecin si vous avez pris plus de Viramune que vous n'auriez dû.

#### **Si vous oubliez de prendre Viramune**

Veillez à n'oublier aucune prise. Si vous vous apercevez de votre oubli dans les 12 heures suivant l'heure prévue de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible. Si vous vous apercevez de votre oubli plus de 12 heures après l'heure prévue de la prise, prenez uniquement la dose suivante à l'heure habituelle.

#### **Si vous arrêtez de prendre Viramune**

Une prise régulière peut :

- fortement augmenter l'efficacité de l'association des antirétroviraux que vous recevez
- réduire le risque que votre infection par le VIH devienne résistante à vos médicaments antirétroviraux.

Il est important que vous continuiez à prendre Viramune conformément aux instructions indiquées ci-dessus, à moins que votre médecin ne vous recommande d'arrêter.

Si votre traitement par Viramune a été interrompu pendant plus de sept jours, votre médecin vous demandera de le reprendre en recommençant par une période d'initiation de 14 jours avec Viramune comprimés (décrite plus haut) avant de revenir à une prise par jour avec Viramune comprimés à libération prolongée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Comme cela est mentionné au paragraphe « Avertissements et précautions », les effets indésirables les plus importants de Viramune sont des éruptions cutanées et des atteintes du foie graves, pouvant mettre votre vie en danger. Ces réactions surviennent principalement au cours des 18 premières semaines du traitement par Viramune. Cette période nécessite donc une surveillance étroite par votre médecin.**

Si vous constatez une quelconque manifestation sur votre peau, informez votre médecin immédiatement.

Si elles surviennent, les éruptions cutanées sont le plus souvent d'intensité légère à modérée. Toutefois, chez certains patients, l'éruption cutanée peut être grave et mettre la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), et se manifester par la formation de cloques sur la peau. Des cas mortels ont été rapportés. La plupart des éruptions, quelle que soit leur intensité, surviennent au cours des six premières semaines de traitement.

Si une éruption cutanée se manifeste et que vous ressentez un malaise général, vous devez interrompre le traitement et consulter votre médecin immédiatement.

Des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) peuvent survenir. Elles peuvent prendre la forme d'une réaction anaphylactique (une forme sévère de réaction allergique) avec des symptômes tels que :

- éruption cutanée
- gonflement du visage
- difficultés à respirer (bronchospasme)
- choc anaphylactique.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent également se manifester sous forme d'éruption cutanée associée à d'autres effets indésirables tels que :

- fièvre
- formation de cloques sur votre peau
- plaies dans la bouche
- inflammation des yeux
- gonflement du visage
- œdème
- essoufflement
- douleurs musculaires ou articulaires
- diminution du nombre de vos globules blancs (granulocytopenie)
- malaise général
- troubles sévères du foie ou des reins (insuffisance hépatique ou rénale).

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez une éruption cutanée ou l'un des effets indésirables correspondant à une réaction d'hypersensibilité (allergique). De telles réactions peuvent mettre votre vie en danger.

Des anomalies des fonctions hépatiques ont été décrites lors de traitements par Viramune. Elles ont inclus des cas d'inflammation du foie (hépatite) qui peuvent être soudains et intenses (hépatite fulminante) ainsi que des cas d'insuffisance hépatique, pouvant tous deux être fatals.

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants, évoquant une atteinte de votre foie :

- une perte d'appétit
- un mal au cœur (nausées)
- des vomissements
- une coloration jaune de la peau (jaunisse)
- des douleurs abdominales.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés chez des patients traités par Viramune 200 mg comprimés pendant les 14 jours de la période d'initiation :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- éruption cutanée
- fièvre
- maux de tête
- douleurs abdominales
- mal au cœur (nausées)
- selles liquides (diarrhée)

- fatigue

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques (hypersensibilité)
- réaction allergique caractérisée par une éruption cutanée, un gonflement du visage, des difficultés à respirer (bronchospasme) ou un choc anaphylactique
- réaction médicamenteuse avec symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
- inflammation soudaine et intense du foie (hépatite fulminante)
- éruptions cutanées sévères et menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell)
- coloration jaune de la peau (jaunisse)
- urticaire
- gonflement par accumulation de liquide sous la peau (angioedème)
- vomissements
- douleurs musculaires (myalgies)
- douleurs articulaires (arthralgies)
- diminution du nombre de globules blancs (granulocytopénie)
- anomalies des tests de la fonction hépatique
- baisse du taux sanguin du phosphore
- augmentation de la pression artérielle

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- inflammation du foie (hépatite)
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)

Les effets indésirables décrits ci-dessous sont survenus chez des patients recevant Viramune comprimés à libération prolongée une fois par jour au cours de la phase d'entretien :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- éruption cutanée
- maux de tête
- douleurs abdominales
- mal au cœur (nausées)
- inflammation du foie (hépatite)
- fatigue
- anomalies des tests de la fonction hépatique
- fièvre
- vomissements
- selles liquides (diarrhée)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques (hypersensibilité)
- réaction allergique caractérisée par une éruption cutanée, un gonflement du visage, des difficultés à respirer (bronchospasme) ou un choc anaphylactique
- réaction médicamenteuse avec symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
- inflammation soudaine et intense du foie (hépatite fulminante)
- éruptions cutanées sévères et menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell)
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- diminution du nombre de globules blancs (granulocytopénie)
- coloration jaune de la peau (jaunisse)
- urticaire
- gonflement par accumulation de liquide sous la peau (angioedème)
- douleurs musculaires (myalgies)

- douleurs articulaires (arthralgies)
- baisse du taux sanguin du phosphore
- augmentation de la pression artérielle

Les événements indésirables suivants ont été observés au cours de traitements associant Viramune à d'autres médicaments anti-rétroviraux :

- diminution du nombre de globules rouges ou de plaquettes sanguines
- inflammation du pancréas
- diminution ou anomalie des sensations au niveau de la peau.

Ces événements sont fréquemment observés au cours de traitements avec d'autres médicaments anti-rétroviraux, et ils peuvent survenir lorsque Viramune est associé à ces médicaments. Toutefois, il est peu probable que le traitement par Viramune soit à l'origine de ces événements.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

Une diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie) peut être observée, à une fréquence plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Une diminution du nombre de globules rouges (anémie), qui peut être due au traitement par la névirapine, est aussi plus fréquemment observée chez les enfants que chez les adultes. Comme pour tout symptôme cutané, informez votre médecin si votre enfant présente un effet indésirable.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Viramune**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et les plaquettes thermoformées ou le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Viramune doit être utilisé dans les 2 mois après l'ouverture du flacon.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Viramune**

- La substance active est la névirapine. Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de névirapine.
- Les autres composants sont le lactose (sous forme monohydratée), l'hypromellose, l'oxyde de fer jaune et le stéarate de magnésium.

## **Comment se présente Viramune et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés à libération prolongée sont jaunes, ovales et biconvexes. Les comprimés à libération prolongée ont une dimension d'environ 9,3 x 19,1 mm, ils portent la mention V04 gravée sur une face et le symbole du laboratoire sur l'autre. Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée est présenté en plaquettes thermoformées, avec 30 ou 90 comprimés à libération prolongée par boîte. Viramune 400 mg comprimés à libération prolongée est également présenté en flacon de 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Viramune est aussi disponible sous forme de suspension buvable ou de comprimés.

## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

## **Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

ou

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Борингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +35 31 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>