

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 200 mg nevirapine (watervrij).

Hulpstoffen met bekend effect

Een tablet bevat 318 mg lactose (als monohydraat).

Een tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ovale, biconvexe tabletten. Eén zijde bevat de inprint “54 193”, met een spatie tussen “54” en “193”. Op de andere zijde is het bedrijfslogo aangebracht. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Viramune is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen ongeacht de leeftijd (zie rubriek 4.2).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Patiënten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen dosering Viramune is gedurende de eerste 14 dagen dagelijks één tablet van 200 mg (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat gebleken is dat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door tweemaal daags één tablet van 200 mg, in combinatie met ten minste twee aanvullende antiretrovirale middelen.

Indien binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname wordt opgemerkt dat een dosis niet is ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis zo spoedig mogelijk in te nemen. Indien een dosis is gemist en er meer dan 8 uur verstreken zijn, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Overwegingen bij het doseren

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag huiduitslag ontwikkelen, dient de dosis Viramune pas te worden verhoogd wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de Viramune therapie is vereist (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2.

Verminderde leverfunctie

Nevirapine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Bij patiënten met milde tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Viramune 200 mg tabletten zijn, indien het hierboven beschreven doseringsschema wordt gevolgd, geschikt voor grotere kinderen, met name adolescenten, jonger dan 16 jaar die meer dan 50 kg wegen of van wie het lichaamsoppervlak groter is dan $1,25 \text{ m}^2$ volgens de formule van Mosteller. Voor kinderen van deze leeftijd die minder dan 50 kg wegen, of van wie het lichaamsoppervlak minder is dan $1,25 \text{ m}^2$ is een orale suspensie van Viramune verkrijgbaar, die op basis van lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak gedoseerd kan worden (zie Samenvatting van de productkenmerken Viramune suspensie voor oraal gebruik).

Kinderen jonger dan drie jaar oud.

Voor patiënten jonger dan 3 jaar en voor alle andere leeftijdsgroepen is een orale suspensie met directe afgifte beschikbaar (zie de betreffende Samenvatting van de productkenmerken).

Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden ingenomen met vloeistof en niet te worden verpulverd of gekauwd. Viramune kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode waarin nauwkeurige controle van de patiënten is vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van stevens-johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op lever- en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere CD4+-celaantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (> 250 cellen/mm³ bij volwassen vrouwen en > 400 cellen/mm³ bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever bij patiënten met een detecteerbaar plasma hiv-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥ 50 kopieën/ml, bij de start van nevirapine. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4+-celaantal groter dan 250 cellen/mm³ en volwassen mannen met een CD4+-celaantal groter dan 400 cellen/mm³ die een detecteerbare viral load hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

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

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

Huidreacties

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

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

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

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

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering van 200 mg per dag gedurende de gewenningsperiode en een grote vertraging tussen de aanvang van de eerste symptomen en het raadplegen van de arts. Vrouwen blijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van rash dan mannen, ongeacht het volgen van een therapie met of zonder nevirapine.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat het belangrijkste toxische effect van nevirapine rash is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van rash en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meerderheid van de met nevirapine-geassocieerde rashes treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van rash. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat een verhoging van de dosering niet mag plaatsvinden wanneer er sprake is van rash gedurende de gewenningsperiode van twee weken, totdat de rash verdwenen is. De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

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

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

Hepatische reacties

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

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

Verhoogde ASAT of ALAT spiegels $\geq 2,5$ maal de bovengrens van de normaalwaarden en/of bijkomende infectie met hepatitis B en/of C bij aanvang van de antiretrovirale therapie wordt

geassocieerd met een hoger risico op hepatische bijwerkingen gedurende antiretrovirale behandeling in het algemeen, inclusief nevirapinebevattende therapieën.

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4+-waarden bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. Vrouwen hebben een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak rash-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en hogere CD4+-waarden bij aanvang van de nevirapinetherapie hebben een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. In een retrospectieve analyse die voornamelijk betrekking had op patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4+-waarden > 250 cellen/mm³ een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4+-waarden < 250 cellen/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en CD4+-waarden > 400 cellen/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4+-waarden < 400 cellen/mm³). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4+-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (< 50 kopieën/ml).

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

Leverfunctie controle

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

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

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

Controle van de leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken plaats te vinden. In de derde maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal, en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

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

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

Indien ASAT of ALAT stijgt tot > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde tijdens de behandeling dient nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen heeft vertoond van hepatitis, rash, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval beoordeeld, met een startdosis van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door 400 mg per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctie-afwijkingen terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt.

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

Leveraandoeningen

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

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

Overige waarschuwingen

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

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

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

Gewicht en metabole parameters:

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

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

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

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

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

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

Lactose: Viramune tabletten bevatten per maximale aanbevolen dagelijkse dosis 636 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

De plasmaspiegels van middelen die door CYP3A en/of CYP2B6 worden gemetaboliseerd kunnen verlaagd zijn als ze samen met nevirapine worden gebruikt. De therapeutische effectiviteit van door

cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen dient dan ook nauwkeurig in de gaten te worden gehouden wanneer deze samen met nevirapine worden gegeven.

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

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

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTI-INFECTIE MIDDELEN		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
<i>NRTI's</i>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Viramune en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 isovormen in humane levermicrosomen niet.	Viramune en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, hetgeen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.

Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C_{min} NV Zidovudine C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met zidovudine. Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Deze combinatie wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en Viramune tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (zie rubriek 5.1 voor resultaten van de 2NN studie).
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

PI's		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (vergeleken met 300/100 mg zonder nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en Viramune gecombineerd toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1.400 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Viramune te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24) Amprenavir AUC: niet significant gewijzigd Amprenavir C_{max} niet significant gewijzigd Amprenavir C_{min} ↓19 (↓32 t/m ↓5)^a Nevirapine AUC ↑14 (↑5 t/m ↑24)^a Nevirapine C_{max} ↑13 (↑3 t/m ↑24)^a Nevirapine C_{min} ↑22 (↑10 t/m ↑35)^a	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.

Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Bij combinatie met Viramune wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van Viramune aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met Viramune wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C _{min} zien.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met Viramune.

Maraviroc 300 mg Eenmaal daags	Maraviroc AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} NV Maraviroc C _{max} $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met Viramune.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en Viramune zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van Viramune met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met Viramune.
ANTIBIOTICA		
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags	Clarithromycine AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine C _{min} $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C _{max} $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliet 14-OH claritromycine AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{min} $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{max} $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapine C _{min} $\uparrow$ 1,28 Nevirapine C _{max} $\uparrow$ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium avium- intracellulair complex infectie</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.

Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metaboliet 25-O-desacetyl rifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliet 25-O-desacetyl rifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliet 25-O-desacetyl rifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.	Er is geen significant effect op rifabutine en Viramune gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en Viramune gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C_{min} NV Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.	Combinatie van Viramune en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een Viramune-bevattende hiv therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Viramune is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} NV Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en Viramune dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).

ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-isoenzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Adefovir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP-isoenzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
ANTACIDA		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen. Nevirapine $C_{\min}$ ↑ 1,07	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met Viramune
ANTITROMBOTICA		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.

ANTICONCEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C _{max} ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van Viramune veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en Viramune gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} NV EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Hormonale geboortebeperkingsmethodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die Viramune gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met Viramune zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} NV NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C _{min} NV Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met Viramune-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadondosis te worden aangepast.
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Het sint-janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van het geneesmiddel en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten dienen niet met Viramune te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van sint-janskruid. De dosis Viramune moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met sint-janskruid.

Overige informatie:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4+-waarde van meer dan 250 cellen/mm³ en detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma (≥ 50 kopieën/ml), dient daarmee rekening te worden gehouden bij het bepalen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij voorbehandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare viral load (minder dan 50 kopieën/ml van hiv-1 in plasma) en een CD4+-waarde van meer dan 250 cellen/mm³ hadden ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervertegenwoordigd.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen specifiek onderzoek naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient echter geadviseerd te worden dat zij bijwerkingen, zoals vermoeidheid, kunnen ervaren tijdens de behandeling met Viramune. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid zijn, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de Viramunebehandeling in al het klinisch geneesmiddelenonderzoek, waren rash, allergische reacties, hepatitis, afwijkende leverfunctie testen, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn en myalgie.

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

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van Viramune, zijn gemeld. De geschatte frequenties zijn gebaseerd op gepoolde data van klinische studies en betreffen bijwerkingen die Viramune-gerelateerd worden beschouwd.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak granulocytopenie
Soms anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria)
Soms anafylactische reactie
Zelden geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak misselijkheid, braken, buikpijn, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,9%)
Soms geelzucht
Zelden snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- of onderhuidaandoeningen

Zeer vaak uitslag (12,5%)
Soms stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,2%),
 angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms arthralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak pyrexie, vermoeidheid

Onderzoeken

Vaak afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie)
Soms bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

In studie 1100.1090, waaruit het merendeel van de gerelateerde bijwerkingen afkomstig is ($n = 28$), was de incidentie van granulocytopenie bij patiënten die placebo kregen hoger (3,3%) dan bij patiënten die nevirapine kregen (2,5%).

Anafylactische reactie is gemeld tijdens postmarketinggebruik maar is niet waargenomen tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek. De frequentie-indeling werd geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 2718).

Verlaagde bloedfosfor en verhoogde bloeddruk zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij gelijktijdig gebruik van tenofovir/emtricitabine.

Metabole parameters

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

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld wanneer nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale middelen werd gebruikt: pancreatitis, perifere neuropathie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen worden over het algemeen in verband gebracht met de andere antiretrovirale middelen en kunnen worden verwacht wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met andere middelen; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de nevirapine-behandeling. Er zijn enkele gevallen van lever-nierfalen syndroom gemeld.

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

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

Huid en subcutane weefsels

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag (rash). Aan Viramune toe te schrijven huiduitslag treedt op bij 12,5% van de patiënten behandeld met combinatietherapie in gecontroleerde onderzoeken.

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

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

Lever en gal

De meest geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek is een verhoging in de leverfunctie-tests (LFTs), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT totaal bilirubine en alkalische fosfatase. Asymptomatische verhogingen van GGT spiegels komen het meest voor. Gevallen van geelzucht zijn gemeld. Gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van

fatale hepatische necrose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met nevirapine. De beste indicator voor ernstige bijwerkingen van de lever waren verhoogde basale leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van Viramune met doseringen van 800 tot 6.000 mg per dag gedurende 15 dagen. Patiënten kregen last van oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, pulmonaire infiltraten, rash, duizeligheid, braken, stijging van transaminase-waarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatrische patiënten

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Nevirapine had een mediane EC₅₀-waarde (50% inhibitie concentratie) van 63 nM tegen een paneel van groep M hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, F, G en H, en circulerende recombinante vormen (CRF), CRF01 AE, CRF02 AG en CRF12 BF die zich repliceren in humane embryonale nier-293-cellen. In een paneel van 2.923 klinische, voornamelijk subtype B hiv-1, isolaten was de gemiddelde EC₅₀-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC₅₀-waarden zijn gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, monocyt

ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van groep O hiv-1 of hiv-2.

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

Resistentie

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

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

Kruisresistentie

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

Klinische uitkomsten

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

Studies bij therapie-naïeve patiënten

2NN studie

De 'double non-nucleoside' (2NN) studie was een gerandomiseerde, open-label, multicentrum, prospectieve studie waarin de NNRTI's nevirapine en efavirenz apart en in combinatie met elkaar werden vergeleken.

1.216 antiretrovirale therapie-naïeve patiënten met plasma hiv-1 RNA > 5.000 kopieën/ml als uitgangswaarde kregen éénmaal daags 400 mg Viramune, tweemaal daags 200 mg Viramune, éénmaal daags 600 mg efavirenz of éénmaal daags 400 mg Viramune en 800 mg efavirenz, plus stavudine en lamivudine gedurende 48 weken.

Het primaire eindpunt, falende behandeling, was gedefinieerd als minder dan 1 log₁₀ afname in plasma hiv-1 RNA tijdens de eerste 12 weken, of twee opeenvolgende metingen van meer dan 50 kopieën/ml vanaf week 24, of ziekteprogressie.

De mediane leeftijd was 34 jaar en bijna 64% van de patiënten was van het mannelijke geslacht, het mediane aantal CD4+-cellen was respectievelijk 170 en 190 cellen per mm³ in de groep die tweemaal

daags Viramune kreeg en de groepen die efavirenz kregen. Er waren geen significante verschillen qua demografie en uitgangswaarden tussen de behandelgroepen.

De vooraf vastgelegde primaire vergelijking van de werkzaamheid was tussen de groep die tweemaal daags met Viramune werd behandeld en de groep die met efavirenz werd behandeld.

Tweemaal daags Viramune en efavirenz verschilden niet significant ($p = 0,091$) qua werkzaamheid bepaald door falende behandeling, of een onderdeel van de falende behandeling, waaronder virologisch falen.

Gelijktijdig gebruik van nevirapine (400 mg) met efavirenz (800 mg) werd in verband gebracht met de hoogste frequentie van klinische bijwerkingen en het hoogste aantal falende behandelingen (53,1%). Omdat een regime van nevirapine plus efavirenz geen additionele werkzaamheid had en meer bijwerkingen veroorzaakte dan beide geneesmiddelen afzonderlijk, wordt een dergelijk regime niet aangeraden.

Twintig procent van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen toegewezen en 18% van de patiënten die efavirenz kregen toegewezen hadden tenminste één klasse 3 of 4 klinische bijwerking. Klinische hepatitis kwam als klinische bijwerking voor bij 10 (2,6%) van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen en bij 3 (0,5%) van de patiënten die efavirenz kregen. Het percentage patiënten met tenminste één klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit was 8,3% in de tweemaal daags nevirapine groep en 4,5% in de efavirenz groep. Van de patiënten met klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit, was het percentage met een hepatitis B of hepatitis C coïnfecatie 6,7% en 20% in de tweemaal daags nevirapine groep, 5,6% en 11,1% in de efavirenz groep.

2NN drie-jarige follow-up studie

Dit is een retrospectieve multicentrum studie waarin de antivirale werkzaamheid over een periode van 3 jaar van Viramune en efavirenz in combinatie met stavudine en lamivudine in 2NN patiënten van week 48 tot week 144 werd vergeleken. Patiënten die deelnamen aan de 2NN studie en die actief deelnamen aan de follow-up toen in week 48 de studie werd gesloten en die nog steeds werden behandeld in de studiekliniek, werden gevraagd deel te nemen aan deze studie. Primaire eindpunten van de studie (percentage patiënten met falende behandeling) en secundaire eindpunten van de studie alsmede backbone therapie waren hetzelfde als in de originele 2NN studie.

In deze studie werd een blijvende respons op Viramune gedurende ten minste 3 jaar gedocumenteerd en equivalentie binnen een marge van 10% werd aangetoond tussen behandeling met tweemaal daags 200 mg Viramune en efavirenz gelet op falende behandeling. Zowel het primaire ($p = 0,92$) als het secundaire eindpunt vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen efavirenz en tweemaal daags 200 mg Viramune.

Studies in voorbehandelde patiënten

NEFA studie

De NEFA studie was een gecontroleerde prospectieve gerandomiseerde studie waarin de behandel mogelijkheden werden geëvalueerd voor patiënten die overgingen van een behandeling gebaseerd op een proteaseremmer (PI) met een ondetecteerbare virale load, naar een regime met Viramune, efavirenz of abacavir.

In de studie werden willekeurig 460 volwassenen, die twee nucleoside reverse-transcriptase remmers namen en tenminste één PI en van wie de plasma hiv-1-RNA-waarden minimaal de zes voorafgaande maanden lager waren dan 200c/ml, aangewezen om over te gaan van de PI naar Viramune (155 patiënten), efavirenz (156 patiënten), of abacavir (149 patiënten).

Het primaire eindpunt van de studie was dood, progressie tot acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), of een verhoging van de hiv-1-RNA-waarden tot 200 kopieën of meer per milliliter.

Na 12 maanden waren de Kaplan-Meier schattingen van de waarschijnlijkheid dat het eindpunt werd bereikt 10% in de Viramune-groep, 6% in de efavirenz groep en 13% in de abacavir groep ($p = 0,10$ volgens een intention-to-treat analyse).

De globale incidentie van bijwerkingen was significant lager (61 patiënten, of 41%) in de abacavir groep dan in de nevirapine groep (83 patiënten, of 54%) of de efavirenz groep (89 patiënten, of 57%). Significant minder patiënten stopten met het innemen van medicatie in verband met bijwerkingen in de abacavir groep (9 patiënten, of 6%) dan in de nevirapine groep (26 patiënten, of 17%) of in de efavirenz groep (27 patiënten, of 17%).

Perinatale transmissie

Talrijke studies zijn verricht met Viramune op het gebied van perinatale transmissie, waarvan HIVNET 012 de belangrijkste is. Dit onderzoek toonde een significante afname in transmissie aan bij een enkelvoudige dosis nevirapine (13,1% (n = 310) bij de Viramunegroep, tegen 25,1% (n = 308) bij de ultrakorte zidovudinegroep (p = 0,00063)). Monotherapie met Viramune is in relatie gebracht met de ontwikkeling van NNRTI-resistentie. Een enkelvoudige dosis nevirapine bij moeders of zuigelingen kan leiden tot een verminderde werkzaamheid indien bij deze patiënten binnen 6 maanden een hiv-behandelingsregime met nevirapine wordt ingesteld. Combinatie van andere antiretrovirale middelen met een enkelvoudige dosis nevirapine verzwakt de ontwikkeling van nevirapineresistentie. Indien andere antiretrovirale geneesmiddelen voorhanden zijn, dient het dosisregime van een enkelvoudige dosis Viramune gecombineerd te worden met aanvullende effectieve antiretrovirale geneesmiddelen (zoals aanbevolen in internationaal erkende richtlijnen).

De klinische relevantie van deze gegevens in Europese populaties is niet vastgesteld. Verder kan, wanneer Viramune in een enkelvoudige dosis wordt gebruikt ter preventie van de verticale transmissie van hiv-1-infecties, het risico van hepatotoxiciteit bij moeder en kind niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapinedoseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het CD4+-celpercentage waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de viral load. In deze 48 weken-durende studie deden zich in geen van beide doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Viramune tabletten en suspensie voor oraal gebruik hebben een vergelijkbare biologische beschikbaarheid en zijn uitwisselbaar bij doses tot en met 200 mg.

Absorptie: Nevirapine wordt gemakkelijk geabsorbeerd (> 90%) na orale toediening, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij volwassenen met een hiv-1-infectie. De absolute biologische beschikbaarheid bij 12 gezonde volwassenen na toediening van één dosis bedroeg $93 \pm 9\%$ (gemiddelde $\pm$ SD) voor een tablet van 50 mg en $91 \pm 8\%$ voor een orale oplossing. Maximale plasma-nevirapineconcentraties van $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) werden 4 uur na een enkele dosis van 200 mg bereikt. Na meerdere doses, blijken nevirapine piekconcentraties lineair toe te nemen in de dosISRANGE van 200 tot 400 mg/dag. Literatuur gegevens van 20 hiv-geïnfecteerde patiënten duiden op steady-state C_{max} van $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) en een C_{min} of $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) met een AUC van $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) bij patiënten die 200 mg nevirapine tweemaal daags innemen. Overige gepubliceerde data ondersteunen deze conclusies. Langere termijn effectiviteit blijkt het meest waarschijnlijk bij patiënten wiens nevirapine dal spiegels boven de $3,5 \mu\text{g/ml}$ liggen.

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht (n = 6) bedroegen 45% ($\pm 5\%$) van de

concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

Biotransformatie en eliminatie: *In vivo* onderzoeken bij mensen en *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine intensief gebiotransformeerd wordt via cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A-familie, hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/excretie-onderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg ^{14}C -nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5\%$ van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1\%$), vergeleken met de faeces ($10,1 \pm 1,5\%$). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel ($< 5\%$) van de radioactiviteit in de urine ($< 3\%$ van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

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

Verminderde nierfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) of ernstige renale disfunctie ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5% afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxymetabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapinebehandeling met een extra dosering van 200 mg Viramune na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ is daarentegen geen aanpassing van de nevirapinedosering noodzakelijk.

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

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

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter nevirapine dalspiegels boven 9.000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dalspiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gevolgd met betrekking tot symptomen van geneesmiddel-geïnduceerde toxiciteit.

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg nevirapine bij hiv-negatieve patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, $n = 6$; Child-Pugh B,

n = 4) is onderzocht, werd bij een Child-Pugh B patiënt met ascites een significante toename in de AUC van nevirapine gezien. Dit suggereert dat patiënten met een verslechterende leverfunctie en ascites risico hebben op een ophoping van nevirapine in de systemische circulatie. Omdat nevirapine zijn eigen metabolisme induceert bij meervoudige doses, kan het zijn dat dit enkelvoudige dosis onderzoek niet de invloed reflecteert van leverinsufficiëntie op meervoudige doses farmacokinetiek (zie rubriek 4.4).

Geslacht en ouderen

In het multinationale 2NN-onderzoek werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1.077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) had effect op de nevirapine-klaring. De farmacokinetiek van nevirapine in hiv-1 geïnfecteerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 19-68 jaar) of door ras (negroïde, hispanic of blank). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar.

Pediatrische patiënten

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

Farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd variërend van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep lieten zien dat de klaring van nevirapine toenam met toenemende leeftijd overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m² éénmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose
lactose (als monohydraat)
povidon K25
natriumzetmeelglycolaat
colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Startverpakking

Polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie doordrukstrips (strip van 7 tabletten).
Verpakking bevat 2 strips (14 tabletten).

Onderhoudsverpakkingen

Polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie doordrukstrips (strip van 10 tabletten).
Verpakking bevat 6 of 12 strips (60 of 120 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998

Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 50 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml suspensie voor oraal gebruik bevat 10 mg nevirapine (als hemihydraat).

Een fles bevat 2,4 g nevirapine (als hemihydraat) in 240 ml Viramune suspensie voor oraal gebruik.

Hulpstoffen met bekend effect

Een ml suspensie voor oraal gebruik bevat 150 mg sucrose, 162 mg sorbitol, 1,8 mg methylparahydroxybenzoaat en 0.24 mg propylparahydroxybenzoate.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte tot gebroken witte homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Viramune is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen ongeacht de leeftijd (zie rubriek 4.2).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Patiënten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen dosering Viramune is gedurende de eerste 14 dagen dagelijks 20 ml (200 mg) suspensie voor oraal gebruik (deze gewenningsperiode dient ingelast te worden omdat er op deze wijze minder vaak huiduitslag voorkomt), gevolgd door tweemaal daags 20 ml (200 mg) suspensie voor oraal gebruik, in combinatie met ten minste twee aanvullende antiretrovirale middelen.

Viramune is ook verkrijgbaar als een 200 mg tablet voor patiënten van 16 jaar en ouder, of voor oudere kinderen, vooral jongeren, die meer dan 50 kg wegen of die een lichaamsoppervlak groter dan 1,25 m² hebben.

Indien binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname wordt opgemerkt dat een dosis niet is ingenomen, dient de patiënt de gemiste dosis zo spoedig mogelijk in te nemen. Indien een dosis is

gemist en er meer dan 8 uur verstreken zijn, dient de patiënt de dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Overwegingen bij het doseren

Bij patiënten die tijdens de 14-daagse gewenningsperiode van 200 mg per dag (4 mg/kg/dag of 150 mg/m²/dag voor pediatrie patiënten) huiduitslag ontwikkelen, dient de dosis Viramune pas te worden verhoogd wanneer de huiduitslag verdwenen is. Een geïsoleerde huiduitslag dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden (zie rubriek 4.4). De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht.

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

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de Viramune therapie is vereist (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan wordt aanbevolen om een extra dosis van 200 mg nevirapine te geven na elke dialysebehandeling. Bij patiënten met CL_{cr} ≥ 20 ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden, zie rubriek 5.2.

Verminderde leverfunctie

Nevirapine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C, zie rubriek 4.3). Bij patiënten met milde tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrie patiënten

De totale dagelijkse dosis mag voor geen enkele patiënt hoger zijn dan 400 mg per dag. Viramune kan bij kinderen zowel op basis van het lichaamsoppervlak als op basis van het lichaamsgewicht als volgt gedoseerd worden:

Bij dosering op basis van het lichaamsoppervlak, bepaald met behulp van de formule van Mosteller, is de aanbevolen orale dosering voor kinderen van alle leeftijden 150 mg/m² éénmaal daags gedurende twee weken, gevolgd door 150 mg/m² tweemaal per dag.

Berekening van de benodigde hoeveelheid Viramune orale suspensie (50 mg/5 ml) bij een op het lichaamsoppervlak (LO) gebaseerde kinderdosering van 150 mg/m²:

LO (m ²)	Hoeveelheid (ml)
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

$$\text{Formule van Mosteller: } LO \text{ (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{length (cm)} \times \text{gewicht (kg)}}{3.600}}$$

Bij dosering op basis van het lichaamsgewicht is de aanbevolen orale dosering voor kinderen tot 8 jaar 4 mg/kg eenmaal daags gedurende 2 weken, gevolgd door 7 mg/kg tweemaal daags. Voor kinderen van 8 jaar en ouder is de aanbevolen dosering 4 mg/kg eenmaal daags gedurende twee weken, gevolgd door 4 mg/kg tweemaal daags.

Berekening van de benodigde hoeveelheid Viramune orale suspensie (50 mg/5 ml) voor een kinderdosering na de 14-daagse gewenningsperiode:

Gewicht (kg) voor patiënten < 8 jaar oud met een dosering van 7 mg/kg.	Gewicht (kg) voor patiënten ≥ 8 jaar oud met een dosering van 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

Van patiënten jonger dan 16 jaar die behandeld worden met Viramune suspensie voor oraal gebruik dient regelmatig het gewicht of de lichaamsoppervlakte gecontroleerd te worden, om te beoordelen of aanpassing van de dosering noodzakelijk is.

Wijze van toediening

Het is belangrijk dat de totale dosering Viramune suspensie voor oraal gebruik wordt toegediend. Dit kan met behulp van een doseerspuitje. Wanneer de benodigde hoeveelheid op een andere manier wordt afgemeten (bijv. een maatbeker of theelepel voor hogere doseringen) moet deze goed worden afgespoeld en moet het water gebruikt voor het afspoelen ook aan de patiënt worden toegediend. Viramune kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode waarin nauwkeurige controle van de patiënten is vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van stevens-johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op lever- en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere CD4+-celaantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (> 250 cellen/ mm^3 bij volwassen vrouwen en > 400 cellen/ mm^3 bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever bij patiënten met een detecteerbaar plasma hiv-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥ 50 kopieën/ml, bij de start van nevirapine. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4+-celaantal groter dan 250 cellen/ mm^3 en volwassen mannen met een CD4+-celaantal groter dan 400 cellen/ mm^3 die een detecteerbare viral load hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

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

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

Huidreacties

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

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

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

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

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering van 200 mg per dag (4 mg/kg per dag of 150 mg/ m^2 per dag voor kinderen) gedurende de gewenningsperiode en een grote vertraging

tussen de aanvang van de eerste symptomen en het raadplegen van de arts. Vrouwen blijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van rash dan mannen, ongeacht het volgen van een therapie met of zonder nevirapine.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat het belangrijkste toxische effect van nevirapine rash is. Ze dienen te worden geadviseerd om direct hun arts op de hoogte te stellen van elke vorm van rash en de tijd tussen de eerste symptomen en het bezoek aan de arts zo kort mogelijk te houden. De meerderheid van de met nevirapine-geassocieerde rashes treedt op in de eerste 6 weken van de behandeling. Daarom dienen patiënten gedurende deze periode nauwkeurig te worden gecontroleerd op het ontstaan van rash. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht dat een verhoging van de dosering niet mag plaatsvinden wanneer er sprake is van rash gedurende de gewenningsperiode van twee weken, totdat de rash verdwenen is. De startdosering van eenmaal daags 200 mg mag echter nooit langer dan 28 dagen gegeven worden, vanwege het risico op te lage blootstelling en resistentie. Na 28 dagen moet een alternatieve behandeling worden gezocht. Nauwkeurige controle van kinderen wordt speciaal aanbevolen, vooral in de eerste 18 weken van de behandeling, aangezien deze patiënten huidreacties minder snel zullen opmerken, of melden, dan volwassenen.

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

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

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

Hepatische reacties

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

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

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

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4+-waarden bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. Vrouwen hebben een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak rash-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en hogere CD4+-waarden bij aanvang van de nevirapinetherapie hebben een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. In een retrospectieve analyse die voornamelijk betrekking had op patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4+-waarden > 250 cellen/mm³ een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4+-waarden < 250 cellen/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij

mannen met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en CD4+-waarden > 400 cellen/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4+-waarden < 400 cellen/mm³). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4+-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (< 50 kopieën/ml).

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

Leverfunctie controle

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

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

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

Controle van de leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken plaats te vinden. In de derde maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal, en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

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

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

Indien ASAT of ALAT stijgt tot > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde tijdens de behandeling dient nevirapine direct te worden gestaakt. Wanneer ASAT en ALAT genormaliseerd zijn en wanneer de patiënt geen klinische verschijnselen of symptomen heeft vertoond van hepatitis, rash, constitutioneel eczeem of andere verschijnselen die wijzen op een gestoorde orgaanfunctie, dan is het mogelijk nevirapine te herintroduceren, per geval beoordeeld, met een startdosis van 200 mg per dag gedurende 14 dagen gevolgd door 400 mg per dag. In deze gevallen is een meer frequente levercontrole vereist. Als de leverfunctie-afwijkingen snel terugkeren, dient nevirapine definitief te worden gestaakt

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

Leveraandoeningen

De veiligheid en werkzaamheid van Viramune zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Viramune is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige

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

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

Overige waarschuwingen

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

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

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

Gewicht en metabole parameters:

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

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

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

Immuunreacteringsyndroom: Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden.

Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

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

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

Overgevoeligheid

Sucrose: Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat 150 mg sucrose per ml. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sorbitol: Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat 162 mg sucrose per ml. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Methyl- en propylparahydroxybenzooat: Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat methyl- en propylparahydroxybenzooat, dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTI-INFECTIE MIDDELEN		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
<i>NRTI's</i>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC $\leftrightarrow$ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} $\leftrightarrow$ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Viramune en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 isovormen in humane levermicrosomen niet.	Viramune en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, hetgeen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.

Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C_{min} NV Zidovudine C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met zidovudine. Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Deze combinatie wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en Viramune tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (zie rubriek 5.1 voor resultaten van de 2NN studie).
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

PI's		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (vergeleken met 300/100 mg zonder nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en Viramune gecombineerd toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Viramune te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24) Amprenavir AUC: niet significant gewijzigd Amprenavir C_{max} niet significant gewijzigd Amprenavir C_{min} ↓19 (↓32 t/m ↓5)^a Nevirapine AUC ↑14 (↑5 t/m ↑24)^a Nevirapine C_{max} ↑13 (↑3 t/m ↑24)^a Nevirapine C_{min} ↑22 (↑10 t/m ↑35)^a	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.

Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Bij combinatie met Viramune wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van Viramune aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met Viramune wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C _{min} zien.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met Viramune.

Maraviroc 300 mg Eenmaal daags	Maraviroc AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} NV Maraviroc C _{max} $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met Viramune.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en Viramune zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van Viramune met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met Viramune.
ANTIBIOTICA		
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags	Clarithromycine AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine C _{min} $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C _{max} $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliet 14-OH claritromycine AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{min} $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{max} $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapine C _{min} $\uparrow$ 1,28 Nevirapine C _{max} $\uparrow$ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium avium- intracellulair complex infectie</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.

Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metaboliët 25-O-desacetyl rifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliët 25-O-desacetyl rifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliët 25-O-desacetyl rifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.	Er is geen significant effect op rifabutine en Viramune gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en Viramune gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C_{min} NV Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.	Combinatie van Viramune en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een Viramune-bevattende hiv therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Viramune is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} NV Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en Viramune dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).

ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-isoenzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Adefovir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP-isoenzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
ANTACIDA		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen. Nevirapine $C_{\min}$ ↑ 1,07	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met Viramune
ANTITROMBOTICA		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.

ANTICONCEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C _{max} ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van Viramune veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en Viramune gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} NV EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Hormonale geboortebeperkingsmethodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die Viramune gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met Viramune zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} NV NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C _{min} NV Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met Viramune-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadondosis te worden aangepast.
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Het sint-janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van het geneesmiddel en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten dienen niet met Viramune te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van sint-janskruid. De dosis Viramune moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met sint-janskruid.

Overige informatie:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

De beschikbare gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor foetale/neonatale toxiciteit of toxiciteit die leidt tot aangeboren afwijkingen. Er is geen waarneembare teratogeniteit gevonden tijdens reproductie-onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4+-waarde van meer dan 250 cellen/mm³ en detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma (≥ 50 kopieën/ml), dient daarmee rekening te worden gehouden bij het bepalen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij voorbehandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare viral load (minder dan 50 kopieën/ml van hiv-1 in plasma) en een CD4+-waarde van meer dan 250 cellen/mm³ hadden ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervetegenwoordigd.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen specifiek onderzoek naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient echter geadviseerd te worden dat zij bijwerkingen, zoals vermoeidheid, kunnen ervaren tijdens de behandeling met Viramune. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeid zijn, dienen zij mogelijk gevaarlijke handelingen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan de Viramunebehandeling, in al het klinisch geneesmiddelenonderzoek, waren rash, allergische reacties, hepatitis, afwijkende leverfunctie testen, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn en myalgie.

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

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van Viramune, zijn gemeld. De geschatte frequenties zijn gebaseerd op gepoolde data van klinische studies en betreffen bijwerkingen die Viramune-gerelateerd worden beschouwd.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak granulocytopenie
Soms anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria)
Soms anafylactische reactie
Zelden geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak misselijkheid, braken, buikpijn, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,9%)
Soms geelzucht
Zelden snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak uitslag (12,5%)
Soms stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,2%),
 angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms arthralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak pyrexie, vermoeidheid

Onderzoeken

Vaak afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie)
Soms bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

In studie 1100.1090, waaruit het merendeel van de gerelateerde bijwerkingen afkomstig is ($n = 28$), was de incidentie van granulocytopenie bij patiënten die placebo kregen hoger (3,3%) dan bij patiënten die nevirapine kregen (2,5%).

Anafylactische reactie is gemeld tijdens postmarketinggebruik maar is niet waargenomen tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek. De frequentie-indeling werd geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine tijdens gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 2.718).

Verlaagde bloedfosfor en verhoogde bloeddruk zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij gelijktijdig gebruik van tenofovir/emtricitabine.

Metabole parameters

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

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld wanneer nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale middelen werd gebruikt: pancreatitis, perifere neuropathie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen worden over het algemeen in verband gebracht met de andere antiretrovirale middelen en kunnen worden verwacht wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met andere middelen; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de nevirapine-behandeling. Er zijn enkele gevallen van lever-nierfalen syndroom gemeld.

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

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Huid en subcutane weefsels

De meest voorkomende bijwerking van nevirapine is huiduitslag (rash). Aan Viramune toe te schrijven huiduitslag treedt op bij 12,5% van de patiënten behandeld met combinatietherapie in gecontroleerde onderzoeken.

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

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

Lever en gal

De meest geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek is een verhoging in de leverfunctie-tests (LFTs), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT totaal bilirubine en alkalische fosfatase.

Asymptomatische verhogingen van GGT spiegels komen het meest voor. Gevallen van geelzucht zijn gemeld. Gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met nevirapine. De beste indicator voor ernstige bijwerkingen van de lever waren verhoogde basale leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen een overdosis nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van Viramune met doseringen van 800 tot 6.000 mg per dag gedurende 15 dagen. Patiënten kregen last van oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, pulmonaire infiltraten, rash, duizeligheid, braken, stijging van transaminase-waarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatrische patiënten

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Nevirapine had een mediane EC₅₀-waarde (50% inhibitie concentratie) van 63 nM tegen een paneel van groep M hiv-1 isolaten van clades A, B, C, D, F, G en H, en circulerende recombinante vormen

(CRF), CRF01 AE, CRF02 AG en CRF12 BF die zich repliceren in humane embryonale nier-293-cellen. In een paneel van 2.923 klinische, voornamelijk subtype B hiv-1, isolaten was de gemiddelde EC₅₀-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC₅₀-waarden zijn gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, monocyt ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van groep O hiv-1 of hiv-2.

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

Resistentie

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

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

Kruisresistentie

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

Klinische uitkomsten

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

Studies bij therapie-naïeve patiënten

2NN studie

De 'double non-nucleoside' (2NN) studie was een gerandomiseerde, open-label, multicentrum, prospectieve studie waarin de NNRTI's nevirapine en efavirenz apart en in combinatie met elkaar werden vergeleken.

1/216 antiretrovirale therapie-naïeve patiënten met plasma hiv-1 RNA > 5.000 kopieën/ml als uitgangswaarde kregen éénmaal daags 400 mg Viramune, tweemaal daags 200 mg Viramune, éénmaal daags 600 mg efavirenz of éénmaal daags 400 mg Viramune en 800 mg efavirenz, plus stavudine en lamivudine gedurende 48 weken.

Het primaire eindpunt, falende behandeling, was gedefinieerd als minder dan 1 log₁₀ afname in plasma hiv-1 RNA tijdens de eerste 12 weken, of twee opeenvolgende metingen van meer dan 50 kopieën/ml vanaf week 24, of ziekteprogressie.

De mediane leeftijd was 34 jaar en bijna 64% van de patiënten was van het mannelijke geslacht, het mediane aantal CD4+-cellen was respectievelijk 170 en 190 cellen per mm³ in de groep die tweemaal daags Viramune kreeg en de groepen die efavirenz kregen. Er waren geen significante verschillen qua demografie en uitgangswaarden tussen de behandelgroepen.

De vooraf vastgelegde primaire vergelijking van de werkzaamheid was tussen de groep die tweemaal daags met Viramune werd behandeld en de groep die met efavirenz werd behandeld.

Tweemaal daags Viramune en efavirenz verschilden niet significant ($p = 0,091$) qua werkzaamheid bepaald door falende behandeling, of een onderdeel van de falende behandeling, waaronder virologisch falen.

Gelijktijdig gebruik van nevirapine (400 mg) met efavirenz (800 mg) werd in verband gebracht met de hoogste frequentie van klinische bijwerkingen en het hoogste aantal falende behandelingen (53,1%). Omdat een regime van nevirapine plus efavirenz geen additionele werkzaamheid had en meer bijwerkingen veroorzaakte dan beide geneesmiddelen afzonderlijk, wordt een dergelijk regime niet aangeraden.

Twintig procent van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen toegewezen en 18% van de patiënten die efavirenz kregen toegewezen hadden tenminste één klasse 3 of 4 klinische bijwerking. Klinische hepatitis kwam als klinische bijwerking voor bij 10 (2,6%) van de patiënten die tweemaal daags nevirapine kregen en bij 3 (0,5%) van de patiënten die efavirenz kregen. Het percentage patiënten met tenminste één klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit was 8,3% in de tweemaal daags nevirapine groep en 4,5% in de efavirenz groep. Van de patiënten met klasse 3 of 4 laboratorium levertoxiciteit, was het percentage met een hepatitis B of hepatitis C coïnfectie 6,7% en 20% in de tweemaal daags nevirapine groep, 5,6% en 11,1% in de efavirenz groep.

2NN drie-jarige follow-up studie

Dit is een retrospectieve multicentrum studie waarin de de antivirale werkzaamheid over een periode van 3 jaar van Viramune en efavirenz in combinatie met stavudine en lamivudine in 2NN patiënten van week 48 tot week 144 werd vergeleken. Patiënten die deelnamen aan de 2NN studie en die actief deelnamen aan de follow-up toen in week 48 de studie werd gesloten en die nog steeds werden behandeld in de studiekliniek, werden gevraagd deel te nemen aan deze studie. Primaire eindpunten van de studie (percentage patiënten met falende behandeling) en secundaire eindpunten van de studie alsmede backbone therapie waren hetzelfde als in de originele 2NN studie.

In deze studie werd een blijvende respons op Viramune gedurende ten minste 3 jaar gedocumenteerd en equivalentie binnen een marge van 10% werd aangetoond tussen behandeling met tweemaal daags 200 mg Viramune en efavirenz gelet op falende behandeling. Zowel het primaire ($p = 0,92$) als het secundaire eindpunt vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen efavirenz en tweemaal daags 200 mg Viramune.

Studies in voorbehandelde patiënten

NEFA studie

De NEFA studie was een gecontroleerde prospectieve gerandomiseerde studie waarin de behandel mogelijkheden werden geëvalueerd voor patiënten die overgingen van een behandeling gebaseerd op een proteaseremmer (PI) met een ondetecteerbare virale load, naar een regime met Viramune, efavirenz of abacavir.

In de studie werden willekeurig 460 volwassenen, die twee nucleoside reverse-transcriptase remmers namen en tenminste één PI en van wie de plasma hiv-1-RNA-waarden minimaal de zes voorafgaande

maanden lager waren dan 200c/ml, aangewezen om over te gaan van de PI naar Viramune (155 patiënten), efavirenz (156 patiënten), of abacavir (149 patiënten). Het primaire eindpunt van de studie was dood, progressie tot acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), of een verhoging van de hiv-1-RNA-waarden tot 200 kopieën of meer per milliliter.

Na 12 maanden waren de Kaplan-Meier schattingen van de waarschijnlijkheid dat het eindpunt werd bereikt 10% in de Viramune-groep, 6% in de efavirenz groep en 13% in de abacavir groep ($p = 0,10$ volgens een intention-to-treat analyse).

De globale incidentie van bijwerkingen was significant lager (61 patiënten, of 41%) in de abacavir groep dan in de nevirapine groep (83 patiënten, of 54%) of de efavirenz groep (89 patiënten, of 57%). Significant minder patiënten stopten met het innemen van de medicatie in verband met bijwerkingen in de abacavir groep (9 patiënten, of 6%) dan in de nevirapine groep (26 patiënten, of 17%) of in de efavirenz groep (27 patiënten, of 17%).

Perinatale transmissie

Talrijke studies zijn verricht met Viramune op het gebied van perinatale transmissie, waarvan HIVNET 012 de belangrijkste is. Dit onderzoek toonde een significante afname in transmissie aan bij een enkelvoudige dosis nevirapine (13,1% ($n = 310$) bij de Viramunegroep, tegen 25,1% ($n = 308$) bij de ultrakorte zidovudinegroep ($p = 0,00063$)). Monotherapie met Viramune is in relatie gebracht met de ontwikkeling van NNRTI-resistentie. Een enkelvoudige dosis nevirapine bij moeders of zuigelingen kan leiden tot een verminderde werkzaamheid indien bij deze patiënten binnen 6 maanden een hiv-behandelingsregime met nevirapine wordt ingesteld. Combinatie van andere antiretrovirale middelen met een enkelvoudige dosis nevirapine verzwakt de ontwikkeling van nevirapineresistentie. Indien andere antiretrovirale geneesmiddelen voorhanden zijn, dient het dosisregime van een enkelvoudige dosis Viramune gecombineerd te worden met aanvullende effectieve antiretrovirale geneesmiddelen (zoals aanbevolen in internationaal erkende richtlijnen).

De klinische relevantie van deze gegevens in Europese populaties is niet vastgesteld. Verder kan, wanneer Viramune in een enkelvoudige dosis wordt gebruikt ter preventie van de verticale transmissie van hiv-1-infecties, het risico van hepatotoxiciteit bij moeder en kind niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapine doseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het CD4+-celpercentage waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de viral load. In deze 48 weken-durende studie deden zich in geen van beide doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Viramune tabletten en suspensie voor oraal gebruik hebben een vergelijkbare biologische beschikbaarheid en zijn uitwisselbaar bij doses tot en met 200 mg.

Absorptie: Nevirapine wordt gemakkelijk geabsorbeerd ($> 90\%$) na orale toediening, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij volwassenen met een hiv-1-infectie. De absolute biologische beschikbaarheid bij 12 gezonde volwassenen na toediening van één dosis bedroeg $93 \pm 9\%$ (gemiddelde $\pm$ SD) voor een tablet van 50 mg en $91 \pm 8\%$ voor een orale oplossing. Maximale plasma-nevirapineconcentraties van $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) werden 4 uur na een enkele dosis van 200 mg bereikt. Na meerdere doses, blijken nevirapine piekconcentraties lineair toe te nemen in de dosISRANGE van 200 tot 400 mg/dag. Literatuur gegevens van 20 hiv-geïnfecteerde patiënten duiden op steady-state C_{max} van $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00\text{--}7,44$) en een C_{min} of $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20\text{--}5,08$) met een AUC van $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ ($96,0\text{--}143,5$) bij patiënten die 200 mg nevirapine tweemaal daags innemen. Overige gepubliceerde data ondersteunen deze conclusies. Langere termijn effectiviteit blijkt het meest waarschijnlijk bij patiënten wiens nevirapine dal spiegels boven de $3,5 \mu\text{g/ml}$ liggen.

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine $1,21 \pm 0,09$ l/kg, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht ($n = 6$) bedroegen 45% ($\pm 5\%$) van de concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

Biotransformatie en eliminatie: *In vivo* onderzoeken bij mensen en *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine intensief gebiotransformeerd wordt via cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A-familie, hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/excretie-onderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg ^{14}C -nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5\%$ van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1\%$), vergeleken met de faeces ($10,1 \pm 1,5\%$). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel ($< 5\%$) van de radioactiviteit in de urine ($< 3\%$ van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

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

Verminderde nierfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) of ernstige renale disfunctie ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5% afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxy-metabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat aanvullende nevirapinebehandeling met een extra dosering van 200 mg Viramune na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min is daarentegen geen aanpassing van de nevirapinedosering noodzakelijk.

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

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

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter nevirapine dalspiegels boven 9.000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dalspiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gevolgd met betrekking tot symptomen van geneesmiddel-geïnduceerde toxiciteit.

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

Geslacht en ouderen

In het multinationale 2NN-onderzoek werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1.077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) had effect op de nevirapine-klaring. De farmacokinetiek van nevirapine in hiv-1 geïnfekteerde volwassenen lijkt niet te worden beïnvloed door leeftijd (range van 19-68 jaar) of door ras (negroïde, hispanic of blank). Nevirapine is niet specifiek onderzocht bij patiënten boven 65 jaar.

Pediatrische patiënten

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

Farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd variërend van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep lieten zien dat de klaring van nevirapine toenam met toenemende leeftijd overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m² éénmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer
methylparahydroxybenzoeaat (E218)
propylparahydroxybenzoeaat (E216)
sorbitol
sucrose
polysorbaat 80
natriumhydroxyde (voor instellen pH)
gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het geneesmiddel moet binnen 6 maanden na het openen van de verpakking worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte high density polyethyleen (HDPE) flessen bestaande uit een tweedelig kinderveilige sluiting. (het buitenste omhulsel bestaat uit polyethyleen, het binnenste uit polypropyleen) met een polyethyleen vulling. Elke fles bevat 240 ml suspensie voor oraal gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructie voor gebruik:

Viramune suspensie voor oraal gebruik moet vóór toediening voorzichtig worden geschud. Het benodigde doseervolume moet met behulp van een doseerspuitje afgemeten worden. Viramune suspensie voor oraal gebruik moet binnen 6 maanden na het openen van de fles worden gebruikt.

Verwijdering:

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

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

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

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

EU/1/97/055/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998

Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Gele, ovale en biconvexe tabletten met verlengde afgifte. De tabletten met verlengde afgifte hebben een grootte van ongeveer $9,3 \times 19,1$ mm, met de inscriptie V04 aan de ene zijde en het bedrijfslogo op de andere zijde. De tablet met verlengde afgifte mag niet worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Tabletten met verlengde afgifte zijn niet geschikt voor de 14-daagse gewenningsperiode voor patiënten die met nevirapine starten. Voor deze periode dienen andere toedieningsvormen van nevirapine gebruikt te worden, zoals tabletten met directe afgifte en suspensie voor oraal gebruik (zie rubriek 4.2).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

Patiënten die op dit moment tweemaal per dag Viramune met directe afgifte innemen:
Patiënten die reeds tweemaal per dag Viramune met directe afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen innemen kunnen worden overgezet naar eenmaal per dag Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen zonder een gewenningsperiode van Viramune met directe afgifte.

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

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten

Op grond van de pediatrische doseringsaanbevelingen kunnen Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte ook worden ingenomen door kinderen volgens het doseringsschema van volwassenen indien zij

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

Kinderen jonger dan 3 jaar

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

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

Overwegingen bij het doseren

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

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

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

Er zijn bijwerkingen waarbij onderbreking van de Viramune therapie is vereist (zie rubriek 4.4).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De eerste 18 weken van de behandeling met nevirapine is een kritische periode waarin nauwkeurige controle van de patiënten is vereist om het mogelijk optreden van ernstige en levensbedreigende huidreacties (inclusief gevallen van stevens-johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)) en ernstige hepatitis/leverfalen uit te sluiten. Het grootste risico op lever- en huidreacties bestaat gedurende de eerste 6 weken van de therapie. Desondanks blijft het risico op leveraandoeningen ook na deze periode bestaan en regelmatige controles moeten blijven plaatsvinden. Vrouwelijk geslacht en hogere CD4+-cel aantallen bij aanvang van de behandeling met nevirapine (> 250 cellen/ mm^3 bij volwassen vrouwen en > 400 cellen/ mm^3 bij volwassen mannen) worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever bij patiënten met een detecteerbaar plasma hiv-1 RNA, dat wil zeggen een concentratie van ≥ 50 kopieën/ml, bij de start van nevirapine. Omdat zowel in gecontroleerde als ongecontroleerde studies ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit met name werd gezien bij patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of meer, dient de behandeling met nevirapine niet te worden gestart bij volwassen vrouwen met een CD4+-cel aantal groter dan 250 cellen/ mm^3 en volwassen mannen met een CD4+-cel aantal groter dan 400 cellen/ mm^3 die een detecteerbare viral load hebben, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.

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

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

Huidreacties

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

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

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

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

Enkele factoren die het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties vergroten zijn geïdentificeerd, waaronder het niet in acht nemen van de startdosering gedurende de gewenningsperiode en een grote vertraging tussen de aanvang van de eerste symptomen en het

raadplegen van de arts. Vrouwen blijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van rash dan mannen, ongeacht het volgen van een therapie met of zonder nevirapine.

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

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

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

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

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

Hepatische reacties

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

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

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

Vrouwelijk geslacht en hogere CD4+-waarden bij aanvang van de nevirapinebehandeling bij therapie-naïeve patiënten worden in verband gebracht met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de lever. In een retrospectieve analyse van samengevoegde klinische studies met Viramune tabletten met directe afgifte hadden vrouwen een drievoudig hoger risico dan mannen op symptomatische, vaak rash-gerelateerde, leveraandoeningen (5,8% vs. 2,2%), en zowel mannelijke als vrouwelijke therapie-naïeve patiënten met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en hogere CD4+-waarden bij aanvang van de nevirapinetherapie hadden een groter risico op symptomatische leveraandoeningen met nevirapine. Bij voornamelijk patiënten met een plasma hiv-1 viral load van 50 kopieën/ml of hoger, hadden vrouwen met CD4+-waarden > 250 cellen/mm³ een twaalf keer zo hoog risico op symptomatische bijwerkingen aan de lever in vergelijking met vrouwen met CD4+-waarden

< 250 cellen/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Een verhoogd risico werd waargenomen bij mannen met detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma en CD4+-waarden > 400 cellen/mm³ (6,3% vs. 1,2% voor mannen met CD4+-waarden < 400 cellen/mm³). Dit verhoogde risico op toxiciteit gebaseerd op CD4+-drempelwaarden is niet gevonden bij patiënten met een ondetecteerbare plasma viral load (< 50 kopieën/ml).

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

Leverfunctie controle

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

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

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

Controle van de leverfunctie dient gedurende de eerste twee maanden van de behandeling elke twee weken plaats te vinden. In de derde maand dient de controle van de leverfunctie éénmaal, en vervolgens regelmatig plaats te vinden. Ook dient controle van de leverfunctie te worden uitgevoerd wanneer de patiënt last heeft van symptomen die wijzen op hepatitis en/of overgevoeligheid.

Bij patiënten die overgezet worden van een regime van tweemaal per dag Viramune met directe afgifte op eenmaal per dag Viramune met verlengde afgifte is er geen noodzaak voor een verandering in hun schema van controle.

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

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

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

Wanneer klinische hepatitis ontstaat, gekarakteriseerd door anorexia, misselijkheid, braken, geelzucht EN laboratoriumresultaten (zoals matige of ernstige leverfunctie-test-afwijkingen (uitgezonderd GGT)), moet de behandeling met nevirapine definitief worden gestaakt.

Viramune mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten bij wie definitief staken van de behandeling noodzakelijk was vanwege klinische hepatitis door nevirapine.

Leveraandoeningen

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

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

Overige waarschuwingen

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

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

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

Gewicht en metabole parameters:

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

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

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden

aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

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

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

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

Lactose: Viramune tabletten met verlengde afgifte bevatten per maximale aanbevolen dagelijkse dosis 400 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

Geneesmiddelen ingedeeld naar therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdig gebruik
ANTI-INFECTIE MIDDELEN		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
<i>NRTI's</i>		
Didanosine 100-150 mg tweemaal daags	Didanosine AUC $\leftrightarrow$ 1,08 (0,92-1,27) Didanosine C _{min} NV Didanosine C _{max} $\leftrightarrow$ 0,98 (0,79-1,21)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met didanosine.
Emtricitabine	Emtricitabine is geen remmer van humane CYP 450 enzymen.	Viramune en emtricitabine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Abacavir	Abacavir remde de cytochroom P450 isovormen in humane levermicrosomen niet.	Viramune en abacavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Lamivudine 150 mg tweemaal daags	Geen veranderingen in schijnbare klaring en verdelingsvolume van lamivudine, hetgeen wijst op de afwezigheid van een inducerend effect van nevirapine op de klaring van lamivudine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met lamivudine.
Stavudine: 30/40 mg tweemaal daags	Stavudine AUC $\leftrightarrow$ 0,96 (0,89-1,03) Stavudine C _{min} NV Stavudine C _{max} $\leftrightarrow$ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapine: vergeleken met historische controlegegevens bleken de spiegels onveranderd te zijn.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met stavudine.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Tenofovir-spiegels blijven onveranderd als het samen wordt toegediend met nevirapine. Nevirapine plasmaspiegels veranderen niet als nevirapine wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tenofovir.

Zidovudine 100-200 mg driemaal daags	Zidovudine AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudine C_{min} NV Zidovudine C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapine: zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met zidovudine. Granulocytopenie wordt vaak in verband gebracht met zidovudine. Daarom hebben patiënten die nevirapine en zidovudine gelijktijdig gebruiken een verhoogde kans op granulocytopenie. Dit geldt in het bijzonder voor pediatrische patiënten en patiënten die hogere doseringen zidovudine krijgen, of patiënten met een slechte beenmergreserve, vooral bij gevorderde hiv-infectie. Bij deze patiënten moeten hematologische waarden nauwkeurig worden gecontroleerd.
NNRTI's		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Deze combinatie wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4) omdat gelijktijdige toediening van efavirenz en Viramune tot extra toxiciteit kan leiden. Bovendien leidt deze combinatie niet tot verbetering van de effectiviteit in vergelijking met één van beide NNRTI's alleen (zie rubriek 5.1 van Viramune formuleringen met directe afgifte voor de resultaten van de 2NN studie).
Etravirine	Gelijktijdig gebruik van etravirine en nevirapine kan een significante daling van de plasmaspiegel van etravirine en verlies van de therapeutische werkzaamheid van etravirine veroorzaken	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Rilpivirine	Interactie is niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Viramune en NNRTI's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

PI's		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags 400/100 mg eenmaal daags	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (vergeleken met 300/100 mg zonder nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapine C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapine C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/ritonavir en Viramune gecombineerd toe te dienen (zie rubriek 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapine AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapine C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapine C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met darunavir.
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapine AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapine C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapine C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Het wordt niet aanbevolen om fosamprenavir met Viramune te geven als fosamprenavir niet wordt gecombineerd met ritonavir (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapine AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapine C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapine C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24) Amprenavir AUC: niet significant gewijzigd Amprenavir C _{max} niet significant gewijzigd Amprenavir C _{min} ↓19 (↓32 t/m ↓5) ^a Nevirapine AUC ↑14 (↑5 t/m ↑24) ^a Nevirapine C _{max} ↑13 (↑3 t/m ↑24) ^a Nevirapine C _{min} ↑22 (↑10 t/m ↑35) ^a	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gecombineerd met fosamprenavir/ritonavir.

Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg tweemaal daags	<u>Volwassen patiënten:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Bij combinatie met Viramune wordt een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir aanbevolen tot 533/133 mg (4 capsules) tweemaal daags of 500/125 mg (5 tabletten van 100/25 mg) tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Het is niet nodig de dosis van Viramune aan te passen als het wordt gecombineerd met lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (drank) 300/75 mg/m ² tweemaal daags	<u>Kinderen:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Bij kinderen dient een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir naar 300/75 mg/m ² tweemaal daags met voedsel te worden overwogen wanneer lopinavir/ritonavir in combinatie met Viramune wordt gebruikt. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten bij wie afgenomen gevoeligheid voor lopinavir/ritonavir wordt vermoed.
Ritonavir 600 mg tweemaal daags	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapine: gelijktijdige toediening van ritonavir leidt niet tot klinisch relevante verandering in de plasmaspiegel van nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	Beperkte gegevens over saquinavir zachte gel capsules geboost met ritonavir suggereren geen klinisch relevante interactie tussen saquinavir geboost met ritonavir en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met saquinavir/ritonavir.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	Er is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd. De beperkte beschikbare gegevens uit een fase IIa onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten laten een klinisch niet-significante afname van 20% van tipranavir C _{min} zien.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Viramune wordt gebruikt in combinatie met tipranavir.
ENTREEREMMERS		
Enfuvirtide	Gezien de metabole routes worden er geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en nevirapine.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer enfuvirtide wordt gecombineerd met Viramune.

Maraviroc 300 mg Eenmaal daags	Maraviroc AUC $\leftrightarrow$ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} NV Maraviroc C _{max} $\leftrightarrow$ 1,54 (0,94-2,52) vergeleken met historische controlegegevens Nevirapineconcentraties zijn niet gemeten, maar er wordt geen effect verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer maraviroc wordt gecombineerd met Viramune.
INTEGRASEREMMERS		
Elvitegravir/cobicistat	Interactie is niet onderzocht. Cobicistat, een cytochroom P450 3A remmer, remt leverenzymen significant alsook andere metabole routes. Gelijktijdige toediening van cobicistat en Viramune zal daarom zeer waarschijnlijk de plasmaspiegels veranderen.	Gelijktijdige toediening van Viramune met elvitegravir in combinatie met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Geen klinische gegevens beschikbaar. Vanwege de metabole route van raltegravir wordt geen interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer raltegravir wordt gecombineerd met Viramune.
ANTIBIOTICA		
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags	Clarithromycine AUC $\downarrow$ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromycine C _{min} $\downarrow$ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C _{max} $\downarrow$ 0,77 (0,69-0,86) Metaboliet 14-OH claritromycine AUC $\uparrow$ 1,42 (1,16-1,73) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{min} $\leftrightarrow$ 0 (0,68-1,49) Metaboliet 14-OH claritromycine C _{max} $\uparrow$ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapine AUC $\uparrow$ 1,26 Nevirapine C _{min} $\uparrow$ 1,28 Nevirapine C _{max} $\uparrow$ 1,24 vergeleken met historische controlegegevens.	De claritromycine blootstelling was significant afgenomen; de blootstelling aan 14-OH metaboliet was toegenomen. Omdat de actieve claritromycine metaboliet een verminderde werking heeft tegen <i>Mycobacterium avium- intracellulair complex infectie</i> , kan de algehele werking tegen het pathogeen veranderd zijn. Er moet overwogen worden om een alternatief voor claritromycine, zoals azitromycine te gebruiken. Aanbevolen wordt om goed te letten op leverafwijkingen.

Rifabutine 150 of 300 mg eenmaal daags	Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metaboliët 25-O-desacetyl rifabutine AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metaboliët 25-O-desacetyl rifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metaboliët 25-O-desacetyl rifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Vergeleken met historische gegevens is een klinisch niet relevante toename in de schijnbare klaring van nevirapine (met 9%) gerapporteerd.	Er is geen significant effect op rifabutine en Viramune gemiddelde PK-parameters waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer rifabutine en Viramune gelijktijdig worden toegediend. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit tussen patiënten kunnen sommige patiënten grote toenames van rifabutineblootstelling ervaren en kunnen ze een hoger risico lopen op rifabutinetoxiciteit. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdige toediening.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags	Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicine C_{min} NV Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine AUC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 vergeleken met historische gegevens.	Combinatie van Viramune en rifampicine wordt ontraden (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een Viramune-bevattende hiv therapie krijgen en ook geïnfecteerd zijn met tuberculose, kunnen artsen het combineren met rifabutine als alternatief overwegen.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Fluconazol 200 mg eenmaal daags	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapine: blootstelling: ↑100% vergeleken met historische gegevens waarbij nevirapine alleen werd toegediend.	Vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan Viramune is voorzichtigheid geboden als de geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven en moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62 Nevirapine: er was geen significant verschil in de farmacokinetische parameters van nevirapine.	Wanneer deze twee middelen gelijktijdig worden toegediend, dient een dosisverhoging voor itraconazol te worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} NV Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapine: plasmaspiegels: ↑1,15-1,28 vergeleken met historische controlegegevens.	Ketoconazol en Viramune dienen niet gelijktijdig te worden gegeven (zie rubriek 4.4).

ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B EN C		
Adefovir	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van adefovir op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Adefovir beïnvloedde geen van de gebruikelijke CYP-isoenzymen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen in de mens. Het wordt via de nieren uitgescheiden. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Adefovir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Entecavir	Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van entecavir wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Entecavir en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Interferonen (gepegyleerde interferonen alfa 2a en alfa 2b)	Interferonen vertonen geen bekend effect op CYP3A4 of CYP2B6. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Interferonen en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Ribavirine	Resultaten van <i>in-vitro</i> -onderzoek toonden een zwak antagonistisch effect van ribavirine op nevirapine aan (zie rubriek 5.1); klinisch onderzoek heeft deze resultaten niet bevestigd en een verminderde werkzaamheid wordt niet verwacht. Ribavirine remde geen CYP-isoenzymen. Tijdens toxiciteitsstudies is geen bewijs gezien dat ribavirine leverenzymen induceert. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Ribavirine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Telbivudine	Telbivudine is geen substraat, inductor of remmer van CYP450-isoenzymen. Als gevolg van de metabole route van telbivudine wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht.	Telbivudine en Viramune kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
ANTACIDA		
Cimetidine	Cimetidine: er is geen significant effect op de cimetidine farmacokinetische parameters waargenomen. Nevirapine $C_{\min}$ ↑ 1,07	Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer cimetidine wordt gecombineerd met Viramune.
ANTITROMBOTICA		
Warfarine	De interactie tussen nevirapine en het antitromboticum warfarine is complex: bij gelijktijdig gebruik kan de stollingstijd zowel af- als toenemen.	Een nauwkeurige controle van de stollingsparameters is nodig.

ANTICONCEPTIVA		
Depo-medroxyprogesteron acetaat (DMPA) 150 mg elke 3 maanden	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1,20 Nevirapine C _{max} ↑ 1,20	Gelijktijdig gebruik van Viramune veranderde de ovulatie-onderdrukkende effecten van DMPA niet. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer DMPA en Viramune gelijktijdig worden toegediend.
Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} NV EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Hormonale geboortebeperkingsmethodes dienen niet als enige methode van anticonceptie te worden toegepast bij vrouwen die Viramune gebruiken (zie rubriek 4.4). Geschikte doses voor hormonale anticonceptiva (oraal of andere toedieningsvormen) anders dan DMPA in combinatie met VIRAMUNE zijn niet vastgesteld met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid.
Norethindron (NET) 1,0 mg eenmaal daags	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} NV NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
PIJNSTILLERS/OPIOÏDEN		
Methadon Individuele patiëntdosering	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Methadon C _{min} NV Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen met methadon en met Viramune-therapie beginnen, dienen te worden gecontroleerd op onthoudingsverschijnselen. Zo nodig dient de methadondosis te worden aangepast.
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid	De plasmaspiegels van nevirapine kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Het sint-janskruid veroorzaakt inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en/of eiwitten die betrokken zijn bij het transport.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten dienen niet met Viramune te worden gecombineerd (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dienen de nevirapine- en indien mogelijk de virale spiegels te worden gecontroleerd en dient het gebruik van sint-janskruid te worden gestaakt. De nevirapinespiegels kunnen stijgen bij staken van het gebruik van sint-janskruid. De dosis Viramune moet mogelijk worden aangepast. Het inducerende effect kan nog ten minste 2 weken aanhouden na staken van de behandeling met sint-janskruid.

Overige informatie:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer nevirapine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Aangezien levertoxiciteit vaker voorkomt bij vrouwen met een CD4+-waarde van meer dan 250 cellen/mm³ en detecteerbaar hiv-1 RNA in het plasma (≥ 50 kopieën/ml), dient daarmee rekening te worden gehouden bij het bepalen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat het ontbreken van een verhoogd toxiciteitsrisico bij voorbehandelde vrouwen die aan het begin van de behandeling met nevirapine een niet-detecteerbare viral load (minder dan 50 kopieën/ml van hiv-1 in plasma) en een CD4+-waarde van meer dan 250 cellen/mm³ hadden ook van toepassing is op zwangere vrouwen. Bij alle gerandomiseerde onderzoeken die zich hierop richtten, waren zwangere vrouwen specifiek uitgesloten van deelname, en bij zowel cohortstudies als meta-analyses waren zwangere vrouwen ondervertegenwoordigd.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

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

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

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, die een causaal verband kunnen hebben met de toediening van Viramune tabletten met verlengde afgifte, zijn gemeld. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen waargenomen in de groepen van de klinische studie 1100.1486, waarbij 1.068 patiënten blootgesteld werden aan Viramune met een achtergrond van tenfovir/emtricitabine; het betreft de groepen van Viramune met directe afgifte (gewenningsfase, tabel 1) en van Viramune met verlengde afgifte (randomisatiefase/onderhoudsfase, tabel 2).

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

Tabel 1: Gewenningsfase met Viramune met directe afgifte

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms	granulocytopenie
Zelden	anemie

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak	hoofdpijn
------	-----------

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak	buikpijn, misselijkheid, diarree
Soms	braken

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- of onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms	arthralgie, myalgie
------	---------------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak	vermoeidheid, pyrexie
------	-----------------------

Onderzoeken

Soms	afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd
------	---

Tabel 2: Onderhoudsfase met Viramune met verlengde afgifte

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms anemie, granulocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak buikpijn, misselijkheid, braken, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak hepatitis (waaronder ernstige en levensbedreigende levertoxiciteit) (1,6%)

Soms geelzucht, snel optredende, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn)

Huid- of onderhuidaandoeningen

Vaak huiduitslag (5,7%)

Soms Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn) (0,6%), angio-oedeem, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak vermoeidheid

Soms pyrexie

Onderzoeken

Vaak afwijkende leverfunctietesten (alanine-aminotransferase verhoogd; transaminasen verhoogd; aspartaat-aminotransferase verhoogd; gamma-glutamyltransferase verhoogd; leverenzymen verhoogd; hypertransaminasemie), bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd

Omschrijving van bepaalde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens andere nevirapinestudies of tijdens postmarketinggebruik maar zijn niet waargenomen tijdens de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486.

Omdat granulocytopenie, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, anafylactische reactie, geelzucht, heftige hepatitis (kan dodelijk zijn), urticaria, bloedfosfor verlaagd, bloeddruk verhoogd tijdens de gewenningsperiode met Viramune met directe afgifte niet waren gezien in studie 1100.1486 is de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine met directe afgifte tijdens de gewenningsperiode van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n = 1068). Overeenkomstig werd, omdat anemie, granulocytopenie, anafylactische reactie, geelzucht, Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse (kunnen dodelijk zijn), angio-oedeem, bloedfosfor verlaagd en verhoogde bloeddruk niet gezien zijn tijdens de onderhoudsbehandeling met Viramune tabletten met verlengde afgifte in studie 1100.1486, de frequentie-indeling geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten blootgesteld aan nevirapine met verlengde afgifte tijdens de onderhoudsfase van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie 1100.1486 (n = 505).

Metabole parameters

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

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld wanneer nevirapine in combinatie met andere antiretrovirale middelen werd gebruikt: pancreatitis, perifere neuropathie en trombocytopenie. Deze bijwerkingen worden over het algemeen in verband gebracht met de andere antiretrovirale middelen en kunnen worden verwacht wanneer nevirapine wordt gebruikt in combinatie met andere middelen; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zijn toe te schrijven aan de nevirapinebehandeling. Er zijn enkele gevallen van lever-nierfalen syndroom gemeld.

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

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

Huid en subcutane weefsels

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

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

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

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

Lever en gal

De meest geziene afwijkingen in laboratoriumonderzoek is een verhoging in de leverfunctie-tests (LFTs), met inbegrip van ALAT, ASAT, GGT totaal bilirubine en alkalische fosfatase.

Asymptomatische verhogingen van GGT spiegels komen het meest voor. Gevallen van geelzucht zijn gemeld. Gevallen van hepatitis (ernstige en levensbedreigende hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale hepatische necrose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met nevirapine. De beste indicator voor ernstige bijwerkingen van de lever waren verhoogde basale leverfunctiewaarden. De eerste 18 weken van de behandeling is een kritische periode waarin nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.4).

In studie 1100.1486 (VERxVE) kregen therapie-naïeve patiënten een gewenningsdosis van eenmaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte gedurende 14 dagen. Vervolgens werden patiënten gerandomiseerd naar enerzijds tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte of anderzijds eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte. Alle patiënten kregen tenofovir + emtricitabine als achtergrondtherapie. Patiënten werden geworven met voor vrouwen een CD4+-waarde van < 250 cellen/mm³ en voor mannen < 400 cellen/mm³. Gegevens over mogelijke symptomen van leveraandoeningen werden prospectief verzameld tijdens de studie. De veiligheidsgegevens omvatten alle patiëntbezoeken tot het tijdstip waarop de laatste patiënt 144 weken in de studie voltooide. De incidentie van symptomatische leveraandoeningen tijdens de gewenningsfase met Viramune met directe afgifte was 0,5%. Na de gewenningsperiode was de incidentie van symptomatische leveraandoeningen 2,4% in de groep met Viramune met directe afgifte en 1,6% in de groep met Viramune met verlengde afgifte. In totaal was er een vergelijkbare incidentie van symptomatische leveraandoeningen tussen mannen en vrouwen in de VERxVE studie.

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend tegen overdosering met nevirapine. Er zijn gevallen gerapporteerd van overdoseringen van Viramune met directe afgifte bij doseringen van 800 tot 6.000 mg per dag gedurende 15 dagen. Patiënten kregen last van oedeem, erythema nodosum, vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, pulmonaire infiltraten, rash, duizeligheid, braken, stijging van

transaminase-waarden en gewichtsverlies. Al deze effecten verdwenen na staken van de behandeling met nevirapine.

Pediatrische patiënten

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Nevirapine had een mediane EC₅₀-waarde (50% inhibitie concentratie) van 63 nM tegen een paneel van groep M hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, F, G en H, en circulerende recombinante vormen (CRF), CRF01 AE, CRF02 AG en CRF12 BF die zich repliceren in humane embryonale nier-293-cellen. In een paneel van 2.923 klinische, voornamelijk subtype B hiv-1, isolaten was de gemiddelde EC₅₀-waarde 90 nM. Vergelijkbare EC₅₀-waarden zijn gevonden wanneer de antivirale activiteit van nevirapine wordt gemeten in mononucleaire cellen uit perifeer bloed, monocyt ontwikkelde macrofagen of lymfoblastoïde cellijnen. Nevirapine had in een celcultuur geen antivirale activiteit tegen isolaten van groep O hiv-1 of hiv-2.

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

Resistentie

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

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

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

De waargenomen mutaties bij falen waren zoals verwacht bij een nevirapine-gebaseerd regime. Twee nieuwe substituties werden waargenomen op codons die eerder in verband werden gebracht met nevirapineresistentie: een patiënt met mutatie Y181I in de groep met Viramune met verlengde afgifte en een patiënt met mutatie Y188N in de groep met Viramune met directe afgifte; resistentie tegen nevirapine werd bevestigd door fenotypering.

Kruisresistentie

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

Klinische uitkomsten

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

Klinisch onderzoek met tabletten met verlengde afgifte

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

Therapie-naïeve patiënten

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

Tabel 1: Demografische en Baseline ziektekenmerken bij onderzoek 1100.1486

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

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

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

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

Tabel 2: resultaten bij 48 weken studie 1100.1486*

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

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

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

In week 48 was bij de groepen die Viramune met directe afgifte en Viramune met verlengde afgifte ontvingen de wijziging ten opzichte van baseline CD4+-celaantallen respectievelijk 184 cellen/mm³ en 197 cellen/mm³.

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

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

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

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

** Gebaseerd op Cochrane statistiek met continuïteitscorrectie voor de variantieberekening

Het totale percentage van patiënten dat reageerde op de behandeling in studie 1100.1486 (inclusief de gewenningsperiode), ongeacht het preparaat is $793/1068 = 74,3\%$. De noemer, 1068, is inclusief 55 patiënten die zijn gestopt met de behandeling tijdens de gewenningsperiode en twee patiënten die zijn gerandomiseerd maar nooit behandeld met de gerandomiseerde dosis. De teller, 793, is het aantal patiënten die bij 48 weken op de behandeling reageerden (384 van de behandelgroep met directe afgifte en 409 van de behandelgroep met verlengde afgifte).

Lipiden, Wijziging vanaf baseline

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

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

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

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

Patiënten die overschakelen van Viramune met directe afgifte naar Viramune met verlengde afgifte
TRANxITION (studie 1100.1526) is een fase 3-studie voor de bepaling van de veiligheid en antivirale activiteit bij patiënten die van Viramune met directe afgifte overgezet worden naar Viramune met verlengde afgifte. In dit open-label onderzoek werden 443 patiënten die reeds een antivirale therapie ontvingen met daarbij tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte en met een hiv-1 RNA gehalte van < 50 kopieën/ml in een 2:1 ratio gerandomiseerd naar eenmaal per dag Viramune 400 mg met verlengde afgifte of op tweemaal per dag Viramune 200 mg met directe afgifte.

Ongeveer de helft van de patiënten ontving een achtergrondtherapie van tenofovir + emtricitabine, de overige patiënten ontvingen abacavirsulfaat + lamivudine of zidovudine + lamivudine. Ongeveer de helft van de patiënten was voorafgaand aan deelname aan onderzoek 1100.1526 tenminste 3 jaar blootgesteld aan Viramune met directe afgifte.

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

Pediatrische patiënten

De 48 weken data van de Zuid-Afrikaanse studie BI 1100.1368 bevestigen dat de 4/7 mg/kg en 150 mg/m² nevirapinedoseringen goed verdragen worden en effectief zijn bij de behandeling van antiretrovirale therapie-naïeve kinderen. In beide doseringsgroepen werd na 48 weken een duidelijke verbetering in het CD4+-celpercentage waargenomen. Ook waren beide doseringsschema's effectief in het verlagen van de viral load. In deze 48 weken-durende studie deden zich in geen van beide doseringsgroepen onverwachte veiligheidsproblemen voor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

In een enkelvoudige-dosisstudie (onderzoek 1100.1485) met Viramune met verlengde afgifte is de farmacokinetiek van nevirapine bij 17 gezonde vrijwilligers onderzocht. De relatieve biologische beschikbaarheid van nevirapine was, in vergelijking met twee 200 mg Viramune tabletten met directe afgifte, ongeveer 75% indien toegediend als een 400 mg Viramune tablet met verlengde afgifte. Gemiddeld 24,5 uur na toediening van 400 mg Viramune tabletten met verlengde afgifte werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie van nevirapine van 2060 ng/ml gemeten.

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

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

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

Distributie: Nevirapine is lipofiel en is bij fysiologische pH voornamelijk niet-geïoniseerd. Na intraveneuze toediening bij gezonde volwassenen bedroeg het distributievolume (V_{dss}) van nevirapine 1,21 ± 0,09 l/kg, hetgeen wijst op een uitgebreide distributie van nevirapine in de mens. Nevirapine passeert gemakkelijk de placenta en wordt gevonden in moedermelk. Nevirapine is voor ongeveer 60% gebonden aan plasma-eiwitten in de plasmaconcentratie-range van 1-10 µg/ml. Nevirapineconcentraties in humaan cerebrospinaalvocht (n = 6) bedroegen 45% (± 5%) van de concentraties in het plasma; deze ratio is ongeveer gelijk aan de fractie die niet gebonden is aan plasma-eiwit.

Biotransformatie en eliminatie: *In vivo* onderzoeken bij mensen en *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat nevirapine intensief gebiotransformeerd wordt via cytochroom-P450 (oxidatief) metabolisme naar verscheidene gehydroxyleerde metabolieten. *In vitro* onderzoeken met menselijke levermicrosomen suggereren dat het oxidatieve metabolisme van nevirapine hoofdzakelijk gemedieerd wordt door cytochroom-P450-iso-enzymen van de CYP3A-familie, hoewel andere iso-enzymen een secundaire rol kunnen spelen. In een massabalans/excretie-onderzoek werd aan acht gezonde, mannelijke vrijwilligers die in de steady-state waren gebracht met een dosis van tweemaal daags 200 mg nevirapine een enkele dosis van 50 mg ¹⁴C-nevirapine gegeven. Ongeveer $91,4 \pm 10,5\%$ van de radioactief gelabelde dosis werd teruggevonden, waarbij de primaire excretieroute via de urine was ($81,3 \pm 11,1\%$), vergeleken met de faeces ($10,1 \pm 1,5\%$). Meer dan 80% van de radioactiviteit in de urine bestond uit glucuronide-conjugaten van gehydroxyleerde metabolieten. Dus cytochroom-P450-metabolisme, glucuronide-conjugatie en excretie in de urine van de geglucuronideerde metabolieten vormt de belangrijkste route van de biotransformatie en eliminatie van nevirapine bij mensen. Slechts een klein deel ($< 5\%$) van de radioactiviteit in de urine ($< 3\%$ van de totale dosis) bestond uit het oorspronkelijke product. Renale excretie speelt dus een beperkte rol in de eliminatie van het oorspronkelijke product.

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

Verminderde nierfunctie: De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis nevirapine met directe afgifte is vergeleken bij 23 patiënten met ofwel milde ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), matige ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) of ernstige renale disfunctie ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), nierfalen of end-stage renal disease (ESRD) waarbij dialyse is vereist, en 8 patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). Nierfalen (mild, matig en ernstig) had geen significante verandering in de farmacokinetiek van nevirapine tot gevolg. Patiënten met ESRD waarbij dialyse is vereist vertoonden echter een 43,5% afname in de AUC van nevirapine binnen een behandelingsperiode van een week. Er trad ook accumulatie op van nevirapine hydroxy-metabolieten in plasma. De resultaten wijzen erop dat het aanvullen van de nevirapinebehandeling bij volwassenen met een extra tablet met directe afgifte van 200 mg na elke dialyse het effect van de dialyse op de nevirapineklaring helpt tegen te gaan. Bij patiënten met een $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ is daarentegen geen aanpassing van de nevirapine dosering noodzakelijk. Het wordt aanbevolen dat pediatrische patiënten met renale disfunctie die dialyse ondergaan, na iedere dialysebehandeling een extra dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte ontvangen overeenkomend met 50% van de aanbevolen dagelijkse dosis van Viramune suspensie voor oraal gebruik of tabletten met directe afgifte. Dit zal het effect van de dialyse op de nevirapineklaring ongedaan helpen maken. Viramune tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij patiënten met renale disfunctie en Viramune met directe afgifte moeten worden gebruikt.

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

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

Ongeveer 15% van deze patiënten met leverfibrose had echter nevirapine dalspiegels boven 9.000 ng/ml (2 maal de gebruikelijke gemiddelde dalspiegel). Patiënten met leverinsufficiëntie dienen

nauwlettend te worden gevolgd met betrekking tot symptomen van geneesmiddel-geïnduceerde toxiciteit.

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

Geslacht

In het multinationale 2NN-onderzoek met Viramune met directe afgifte werd een farmacokinetische substudie uitgevoerd bij 1.077 patiënten, waarvan 391 van het vrouwelijke geslacht. Vrouwelijke patiënten hadden een 13,8% lagere klaring van nevirapine dan de mannelijke patiënten. Dit verschil wordt klinisch niet-relevant beschouwd. Het effect van het geslacht kan niet worden verklaard door de lichaamsgrootte, want noch het lichaamsgewicht, noch de Body Mass Index (BMI) had effect op de nevirapine-klaring.

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

Farmacokinetische gegevens van 33 patiënten (in leeftijd variërend van 0,77 tot 13,7 jaar) in de intensief bemonsterde groep lieten zien dat de klaring van nevirapine toenam met toenemende leeftijd overeenkomend met een toenemend lichaamsoppervlak. Een dosering van 150 mg/m² nevirapine tweemaal per dag (na een 14-daagse gewenningsperiode van 150 mg/m² éénmaal per dag) liet een geometrisch gemiddelde of gemiddelde dal-nevirapine concentratie tussen 4-6 µg/ml zien (de streefwaarden voor volwassenen). Tevens waren de nevirapine dal-concentraties bij beide methoden vergelijkbaar.

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

De farmacokinetiek van Viramune met verlengde afgifte werd beoordeeld in studie 1100.1518. Vijfentachtig patiënten (3 tot < 18 jaar) kregen minimaal 18 weken een dosis Viramune met directe

afgifte aangepast aan het gewicht of lichaamsoppervlak en werden vervolgens 10 dagen overgezet op Viramune tabletten met verlengde afgifte (2×100 mg, 3×100 mg of 1×400 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De waargenomen geometrische gemiddelde verhoudingen van Viramune met verlengde afgifte t.o.v. Viramune met directe afgifte waren ~90% voor $C_{\min,ss}$ en AUC_{ss} met een 90% betrouwbaarheidsinterval tussen 80%-125%; de verhouding voor $C_{\max,ss}$ was lager en consistent met een eenmaaldaagse toedieningsvorm met verlengde afgifte. In de leeftijdsgroepen 3 tot < 6 jaar, 6 tot < 12 jaar en 12 tot < 18 jaar was de geometrische gemiddelde steady-state plasmadalspiegel van Viramune met verlengde afgifte vóór toediening respectievelijk 3.880 ng/ml, 3.3310 ng/ml en 5.350 ng/ml. De blootstelling bij kinderen was in het algemeen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die behandeld worden met Viramune met verlengde afgifte in studie 1100.1486.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lac tose (als monohydraat)
Hypromellose
IJzeroxide geel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Indien flessen worden gebruikt moet het geneesmiddel binnen 2 maanden na opening gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onderhoudsverpakkingen:

Polyvinyl chloride (PVC)/aluminiumfolie doordruk-eenheidsblisterverpakkingen. Kartonnen dozen bevatten 30 of 90 tabletten met verlengde afgifte.

of

High density polyethyleen (HDPE) plastic fles met een plastic dop verzegeld met een folie afsluiting. Flessen bevatten 30 tabletten met verlengde afgifte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/97/055/007 (30 tabletten, fles)
EU/1/97/055/008 (30 tabletten, blisterverpakking)
EU/1/97/055/009 (90 tabletten, blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 1998
Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Viramune 200 mg Tabletten

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

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

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

Viramune 50 mg/5 ml Suspensie voor oraal gebruik en Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

ETIKET BLISTER VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 200 mg tabletten
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een tablet bevat 200 mg nevirapine (watervrij)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten
120 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET BLISTER VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viramune 200 mg tabletten
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een tablet bevat 200 mg nevirapine (watervrij)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Startverpakking met 14 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

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

EU/1/97/055/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 200 mg tabletten
nevirapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET FLESVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viramune 50 mg/5 ml Suspensie voor Oraal Gebruik
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere ml suspensie voor oraal gebruik bevat 10 mg nevirapine (als hemihydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat sucrose, sorbitol, methylparahydroxybenzoesaat, propylparahydroxybenzoesaat (zie bijsluiters voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

240 ml suspensie voor oraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik
Voor gebruik voorzichtig schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na openen binnen 6 maanden gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/97/055/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viramune 50 mg/5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 50 mg/5 ml Suspensie voor Oraal Gebruik
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere ml suspensie voor oraal gebruik bevat 10 mg nevirapine (als hemihydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat sucrose, sorbitol, methylparahydroxybenzoesaat, propylparahydroxybenzoesaat (zie bijsluiters voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

240 ml suspensie voor oraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik
Voor gebruik voorzichtig schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIET TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na openen binnen 6 maanden gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/97/055/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLESVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Eenmaal daags
Geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na 1^e opening binnen 2 maanden gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/97/055/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Eenmaal daags
Geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na 1^e opening binnen 2 maanden gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/97/055/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte
nevirapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Eenmaal daags
Geheel doorslikken, niet kauwen, breken of verpulveren

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/97/055/008 [30 met verlengde afgifte]
EU/1/97/055/009 [90 met verlengde afgifte]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte
nevirapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viramune 200 mg tabletten nevirapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viramune en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Viramune en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Viramune behoort tot een groep van geneesmiddelen die hiv-remmers worden genoemd en wordt gebruikt bij de behandeling van een humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1-) infectie.

De werkzame stof in dit geneesmiddel is nevirapine. Nevirapine behoort tot een klasse van hiv-remmers die non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTI's) worden genoemd. Reverse transcriptase is een enzym dat hiv nodig heeft om zich te vermeerderen. Nevirapine verhindert dat reverse transcriptase zijn werking kan uitvoeren. Hierdoor helpt Viramune de hiv-1-infectie te onderdrukken.

Viramune is bedoeld voor de behandeling van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen, jongeren en kinderen van elke leeftijd. U moet Viramune in combinatie met andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal aangeven welke geneesmiddelen voor u het beste zijn.

Als Viramune aan uw kind is voorgeschreven, dan heeft alle informatie in deze bijsluiter betrekking op uw kind (lees 'uw kind' in plaats van 'u').

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft Viramune eerder gebruikt en toen moest u stoppen met de behandeling omdat u last had van:
 - ernstige huiduitslag
 - huiduitslag met andere verschijnselen zoals:
 - koorts
 - blaarvorming
 - pijn in de mond
 - oogontsteking
 - zwelling van het gezicht

- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn
- overgevoelighedsreacties (allergische reacties)
- ontsteking van de lever (hepatitis).
- U lijdt aan een ernstige leverziekte.
- U moest in het verleden stoppen met het gebruik van Viramune omdat de werking van de lever veranderde.
- U gebruikt een geneesmiddel dat het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevat. Dit kruidenpreparaat kan de werking van Viramune verminderen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Tijdens de eerste 18 weken van de behandeling met Viramune is het zeer belangrijk dat u en uw arts goed letten op verschijnselen van leverschade of huiduitslag. Deze reacties kunnen ernstig en zelfs levensbedreigend worden. U heeft het grootste risico op deze reacties tijdens de eerste 6 weken van de behandeling.

Als u ernstige huiduitslag krijgt of als er overgevoeligheid optreedt DAN MOET U STOPPEN MET HET GEBRUIK VAN VIRAMUNE EN DIRECT CONTACT OPNEMEN MET UW ARTS, omdat deze reacties mogelijk levensbedreigend kunnen zijn en tot de dood kunnen leiden.

Overgevoeligheid uit zich in de vorm van huiduitslag samen met andere bijwerkingen zoals:

- koorts
- blaarvorming
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling in het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn.

Als u alleen milde huiduitslag heeft zonder de andere bijwerkingen, informeer dan toch onmiddellijk uw arts. Hij zal u adviseren of u moet stoppen met het innemen van Viramune.

Als u symptomen ervaart, die kunnen duiden op leverschade, zoals:

- verlies van eetlust
- misselijkheid
- overgeven
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn

dan moet u onmiddellijk stoppen met het gebruik van Viramune en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als er ernstige lever-, huid- of overgevoelighedsreacties ontstaan gedurende het gebruik van Viramune, NEEM VIRAMUNE DAN NIET IN voordat u heeft gesproken met uw arts.

U moet de dosis van Viramune, zoals voorgeschreven door uw arts, nauwkeurig volgen. Dit is vooral belangrijk gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (zie voor meer informatie 'Hoe gebruikt u dit middel?').

U heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van leverproblemen als u in een van de volgende categorieën valt:

- vrouwen
- patiënten geïnfecteerd met hepatitis B of C
- patiënten met afwijkende leverfunctiewaarden
- niet eerder behandelde patiënten met hogere CD4+-waarden bij de start van de behandeling met Viramune (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³)
- voorbehandelde patiënten met een aantoonbare hiv-1 virale load in het plasma en hogere CD4+-waarden bij de start van de Viramunebehandeling (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³).

Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties (op AIDS duidende aandoeningen) hebben gehad, kunnen kort na het starten van hiv-remmers, ontstekingsverschijnselen optreden hebbend bij eerder doorgemaakte infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de afweer, waardoor het lichaam in staat is zich te weerstellen tegen infecties die er, mogelijk zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Bij patiënten die een combinatie van hiv-remmers krijgen, kan herverdeling van het lichaamsvet optreden. Als u veranderingen in uw lichaamsvet opmerkt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 4 *Mogelijke bijwerkingen*).

Sommige patiënten die een combinatie van hiv-remmers krijgen, kunnen een botaandoening krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Enkele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten zijn: de duur van de behandeling met een combinatie van hiv-remmers, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, een ernstig verzwakt afweersysteem en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Vertel het uw arts als u gelijktijdig nevirapine en zidovudine gebruikt. Uw arts kan dan eventueel uw witte bloedcellen controleren.

Neem geen Viramune na een blootstelling aan hiv, tenzij u gediagnostiseerd bent met hiv en uw arts u gezegd heeft dat u Viramune moet gebruiken.

Prednison mag niet worden gebruikt voor de behandeling van aan Viramune gerelateerde uitslag.

Als u orale anticonceptiva (bv. 'de pil') of andere hormonale methodes gebruikt om niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Viramune, moet u hiernaast ook anticonceptie barrièremiddelen (bv. condooms) gebruiken om zwangerschap en verdere hiv-overdracht te voorkomen. Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt als u een postmenopauzale hormoontherapie krijgt.

Als u rifampicine inneemt of krijgt voorgeschreven voor de behandeling van tuberculose informeer dan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt met Viramune.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viramune tabletten zijn geschikt voor:

- kinderen van 16 jaar en ouder
- kinderen onder de 16 jaar die:
 - 50 kg of meer wegen
 - of een lichaamsoppervlak van meer dan 1,25 m² hebben.

Voor kleinere kinderen is een vloeibare orale suspensie beschikbaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Viramune nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Breng uw arts op de hoogte van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt voordat u begint met Viramune. Uw arts kan dan in de gaten houden of uw andere geneesmiddelen nog steeds het gewenste effect hebben en indien nodig de dosering aanpassen. Lees nauwkeurig de bijsluiters van alle andere hiv-remmers die u gebruikt in combinatie met Viramune.

Het is vooral van belang dat u uw arts inlicht als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt:

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, medicatie bij de behandeling van depressie)
- rifampicine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- rifabutine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- macroliden, bv. clarithromycine (medicatie om bacteriële infecties te behandelen)
- fluconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- ketoconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- itraconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- methadon (medicatie gebruikt voor de behandeling van opiaatverslaafden)
- cumarinederivaten (een antistollingsmiddel – bloedverdunner)
- hormonale anticonceptiva ('de pil')
- atazanavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- lopinavir/ritonavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- fosamprenavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- efavirenz (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- etravirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- rilpivirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- zidovudine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- elvitegravir/cobicistat (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen).

Uw arts zal het effect van Viramune en van deze geneesmiddelen nauwkeurig in de gaten houden, wanneer u deze geneesmiddelen tegelijkertijd met Viramune gebruikt.

Als u nierdialyse krijgt, kan uw arts overwegen om de dosis van Viramune aan te passen omdat Viramune gedeeltelijk uit het bloed verwijderd wordt door de dialyse.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Viramune kan zonder bezwaar met voedsel of drank worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u Viramune inneemt, kunt u last hebben van vermoeidheid. Wees voorzichtig met activiteiten zoals deelname aan het verkeer of het gebruik van gereedschap of machines. Als u last heeft van vermoeidheid moet u mogelijk gevaarlijke taken zoals deelname aan het verkeer of het gebruiken van machines of gereedschap vermijden.

Viramune bevat lactose en natrium

Viramune tabletten bevat lactose (melksuiker).

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Viramune tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

U moet Viramune niet als enig geneesmiddel gebruiken. U moet Viramune met tenminste twee andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal voor u de meest geschikte geneesmiddelen kiezen.

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering:

De dosering is eenmaal daags 1 tablet van 200 mg gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (gewenningsperiode). Na 14 dagen is de gebruikelijke dosering tweemaal daags 1 tablet van 200 mg.

Het is zeer belangrijk dat u gedurende de eerste 14 dagen (de gewenningsperiode) één tablet per dag gebruikt. Als u gedurende deze periode huiduitslag krijgt, verhoog de dosis dan niet maar neem contact op met uw arts.

De 14 daagse 'gewenningsperiode' verlaagt de kans op het ontstaan van huiduitslag.

Omdat Viramune altijd gecombineerd moet worden met andere hiv-remmers, moet u de gebruiksaanwijzing van die andere geneesmiddelen nauwkeurig opvolgen. Deze staan beschreven in de bijsluiters van deze geneesmiddelen.

Viramune is ook verkrijgbaar in een vloeibare vorm, als een orale suspensie. Deze vorm is vooral geschikt:

- als u problemen heeft met het slikken van tabletten
- voor kinderen die minder dan 50 kg wegen
- voor kinderen met een lichaamsoppervlak van minder dan 1,25 m² (dit kan uw arts bepalen).

U moet zo lang doorgaan met het innemen van Viramune tabletten als uw arts u gezegd heeft.

Zoals hierboven is uitgelegd onder '*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*', zal de arts de werking van de lever controleren en het optreden van bijwerkingen zoals huiduitslag in de gaten houden. Op basis daarvan kan de arts besluiten de behandeling met Viramune tabletten te onderbreken of te stoppen. De arts kan eventueel besluiten de behandeling opnieuw te starten met een lagere dosis.

Neem de tabletten alleen via de mond in. Kauw niet op de tabletten. Viramune mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer Viramune in dan is voorgeschreven door uw arts en dan is beschreven in deze bijsluiter. Op dit moment is er weinig bekend over de effecten van een overdosering Viramune. Wanneer u teveel Viramune heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Probeer geen enkele dosis over te slaan. Als u binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname merkt dat u een dosis vergeten bent, dan neemt u deze dosis alsnog zo snel mogelijk in. Als u meer dan 8 uur te laat bent, slaat u de dosis over en neemt u de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u alle doses op het juiste tijdstip inneemt:

- wordt de werkzaamheid van de combinatie van de antiretrovirale geneesmiddelen enorm verhoogd
- wordt de kans verkleind dat het hiv-virus, waarmee u geïnfecteerd bent, resistent wordt voor uw antiretrovirale middelen.

Het is van groot belang dat u Viramune altijd op de juiste manier, zoals hierboven beschreven, blijft innemen. U mag alleen stoppen met de behandeling na overleg met uw arts.

Wanneer u langer dan 7 dagen bent gestopt met het innemen van Viramune, moet u opnieuw beginnen met de 14-daagse gewenningsperiode (zoals hierboven beschreven) voordat u de tweemaaldaagse dosering mag hervatten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoals is vermeld onder de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en ernstige leverschade de belangrijkste bijwerkingen van Viramune. Deze bijwerkingen treden vooral op in de eerste 18 weken van behandeling met Viramune. Daarom is dit een belangrijke periode, die een nauwkeurige controle door uw arts vereist.

Als u ooit enige vorm van huiduitslag ziet, informeer dan onmiddellijk uw arts.

Meestal is de huiduitslag mild of matig. Bij sommige patiënten treedt echter een ernstige huiduitslag op, beginnend met huidblaasjes, die levensbedreigend kan zijn (Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse). Enkele gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd. De meeste gevallen van zowel ernstige huiduitslag als milde of matige huiduitslag treden op in de eerste zes weken van de behandeling.

Als bij u huiduitslag optreedt en u voelt zich ook ziek, dan moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) kunnen voorkomen. Soms treedt ernstige en acute overgevoeligheid (anafylaxie) op met verschijnselen zoals:

- huiduitslag
- zwelling van het gezicht
- moeilijk ademen (bronchiale spasmen)
- anafylactische shock.

Overgevoelighedsreacties kunnen ook optreden in de vorm van huiduitslag met andere bijwerkingen, zoals:

- koorts
- blaarvorming op uw huid
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling van het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- een afname van het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- een algemeen gevoel van ziek zijn
- ernstige lever- of nierproblemen (lever- of nierfalen).

Licht uw arts onmiddellijk in als u last heeft van huiduitslag en één van de andere verschijnselen van een overgevoelighedsreactie (allergische reactie). Zulke reacties kunnen levensbedreigend zijn.

Afwijkingen in de werking van de lever zijn waargenomen bij het gebruik van Viramune, waaronder enkele gevallen van leverontsteking (hepatitis), die plotseling kan optreden en heftig kan zijn (fulminante hepatitis) en leverfalen. Beide kunnen een dodelijke afloop hebben.

Licht uw arts in als u last heeft van één van de volgende klinische verschijnselen die kunnen duiden op leverschade:

- verminderde eetlust
- misselijkheid
- braken
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn.

De bijwerkingen die hieronder worden beschreven zijn ondervonden door patiënten die Viramune hebben gebruikt.

Zeer vaak (optredend bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- huiduitslag.

Vaak (optredend bij 1 op de 10 patiënten):

- verminderd aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- allergische reacties (overgevoelighedsreacties)
- hoofdpijn
- misselijkheid
- overgeven
- buikpijn
- dunne ontlasting (diarree)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- vermoeidheid
- koorts
- afwijkende uitslag van leverfunctietesten.

Soms (optredend bij 1 op de 100 patiënten):

- allergische reactie gekenmerkt door huiduitslag, zwelling van het gezicht, moeilijk ademen (bronchiale spasmen) of anafylactische shock
- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie)
- gele huid (geelzucht)
- ernstige en levensbedreigende huiduitslag (Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse)
- netelroos (urticaria)
- vochtblaasje onder de huid (angio-oedeem)

- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- verlaagd fosforgehalte in het bloed
- verhoogde bloeddruk.

Zelden (optredend bij 1 op de 1.000 patiënten):

- plotseling en heftige ontsteking van de lever (fulminante hepatitis)
- geneesmiddelenreactie met effect op de rest van het lichaam (geneesmiddelenreactie met meer dan normaal voorkomen van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en effecten op de rest van het lichaam).

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld bij het gebruik van Viramune in combinatie met andere hiv-remmers:

- verminderd aantal rode bloedcellen of bloedplaatjes
- alvleesklierontsteking
- verminderde of abnormale gevoeligheid van de huid.

Deze verschijnselen worden doorgaans in verband gebracht met andere hiv-remmers en kunnen worden verwacht wanneer Viramune in combinatie met andere middelen wordt gebruikt; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen worden veroorzaakt door de behandeling met Viramune.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Een afname in het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie) kan optreden, dit komt vaker voor bij kinderen. Een afname in het aantal rode bloedcellen (anemie), die gerelateerd kan zijn aan de behandeling met nevirapine, komt ook vaker voor bij kinderen. Net zoals bij huiduitslag moet u uw arts informeren over alle bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nevirapine. Een tablet bevat 200 mg nevirapine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - microkristallijne cellulose
 - lactose (als monohydraat)
 - povidon K25

- natriumzetmeelglycolaat
- colloïdaal siliciumdioxide
- magnesiumstearaat.

Hoe ziet Viramune eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte, ovale, bolle tabletten. Op één kant staat de code '54 193', met een enkele breukstreep om '54' en '193' te scheiden. Op de andere kant staat het bedrijfslogo. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Viramune tabletten worden geleverd in blisters, met 14, 60 of 120 tabletten per verpakking. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Viramune is ook beschikbaar als een suspensie voor oraal gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

of

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

of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viramune 50 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik nevirapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viramune en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Viramune en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Viramune behoort tot een groep van geneesmiddelen die hiv-remmers worden genoemd en wordt gebruikt bij de behandeling van een humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1-) infectie.

De werkzame stof in dit geneesmiddel is nevirapine. Nevirapine behoort tot een klasse van hiv-remmers die non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTI's) worden genoemd. Reverse transcriptase is een enzym dat hiv nodig heeft om zich te vermeerderen. Nevirapine verhindert dat reverse transcriptase zijn werking kan uitvoeren. Hierdoor helpt Viramune de hiv-1-infectie te onderdrukken.

Viramune is bedoeld voor de behandeling van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen, jongeren en kinderen van elke leeftijd. U moet Viramune in combinatie met andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal aangeven welke geneesmiddelen voor u het beste zijn.

Als Viramune is voorgeschreven aan uw kind, dan heeft alle informatie in deze bijsluiter betrekking op uw kind (lees in dit geval 'uw kind' in plaats van 'u').

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft Viramune eerder gebruikt en toen moest u stoppen met de behandeling omdat u last had van:
 - ernstige huiduitslag
 - huiduitslag met andere verschijnselen zoals:
 - koorts
 - blaarvorming
 - pijn in de mond
 - oogontsteking
 - zwelling van het gezicht

- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn
- overgevoelighedsreacties (allergische reacties)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- U lijdt aan een ernstige leverziekte.
- U moest in het verleden stoppen met het gebruik van Viramune omdat de werking van de lever veranderde.
- U gebruikt een geneesmiddel dat het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevat. Dit kruidenpreparaat kan de werking van Viramune verminderen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Tijdens de eerste 18 weken van de behandeling met Viramune is het zeer belangrijk dat u en uw arts goed letten op verschijnselen van leverschade of huiduitslag. Deze reacties kunnen ernstig en zelfs levensbedreigend worden. U heeft het grootste risico op deze reacties tijdens de eerste 6 weken van de behandeling.

Als u ernstige huiduitslag krijgt of als er overgevoeligheid optreedt DAN MOET U STOPPEN MET HET GEBRUIK VAN VIRAMUNE EN DIRECT CONTACT OPNEMEN MET UW ARTS, omdat deze reacties mogelijk levensbedreigend kunnen zijn en tot de dood kunnen leiden.

Overgevoeligheid uit zich in de vorm van huiduitslag samen met andere bijwerkingen zoals:

- koorts
- blaarvorming
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling in het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn.

Als u alleen milde huiduitslag heeft zonder de andere bijwerkingen, informeer dan toch onmiddellijk uw arts. Hij zal u adviseren of u moet stoppen met het innemen van Viramune.

Als u symptomen ervaart, die kunnen duiden op leverschade, zoals:

- verlies van eetlust
- misselijkheid
- overgeven
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn

dan moet u onmiddellijk stoppen met het gebruik van Viramune en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als er ernstige lever-, huid- of overgevoelighedsreacties ontstaan gedurende het gebruik van Viramune, NEEM VIRAMUNE DAN NIET IN voordat u heeft gesproken met uw arts.

U moet de dosis van Viramune, zoals voorgeschreven door uw arts, nauwkeurig volgen. Dit is vooral belangrijk gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (zie voor meer informatie 'Hoe gebruikt u dit middel?').

U heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van leverproblemen als u in een van de volgende categorieën valt:

- vrouwen
- patiënten geïnfecteerd met hepatitis B of C

- patiënten met afwijkende leverfunctiewaarden
- niet eerder behandelde patiënten met hogere CD4+-waarden bij de start van de behandeling met Viramune (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³)
- voorbehandelde patiënten met een aantoonbare hiv-1 virale load in het plasma en hogere CD4+-waarden bij de start van de Viramunebehandeling (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³).

Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties (op AIDS duidende aandoeningen) hebben gehad, kunnen kort na het starten van hiv-remmers, ontstekingsverschijnselen optreden horend bij eerder doorgemaakte infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de afweer, waardoor het lichaam in staat is zich teweerge te stellen tegen infecties die er, mogelijk zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Bij patiënten die een combinatie van hiv-remmers krijgen, kan herverdeling van het lichaamsvet optreden. Als u veranderingen in uw lichaamsvet opmerkt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Sommige patiënten die een combinatie van hiv-remmers krijgen, kunnen een botaandoening krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Enkele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten zijn: de duur van de behandeling met een combinatie van hiv-remmers, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, een ernstig verzwakt afweersysteem en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Vertel het uw arts als u gelijktijdig nevirapine en zidovudine gebruikt. Uw arts kan dan eventueel uw witte bloedcellen controleren.

Neem geen Viramune na een blootstelling aan hiv, tenzij u gediagnostiseerd bent met hiv en uw arts u gezegd heeft dat u Viramune moet gebruiken.

Prednison mag niet worden gebruikt voor de behandeling van aan Viramune gerelateerde uitslag.

Als u orale anticonceptiva (bv. 'de pil') of andere hormonale methodes gebruikt om niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Viramune, moet u hiernaast ook anticonceptie barrièremiddelen (bv. condooms) gebruiken om zwangerschap en verdere hiv-overdracht te voorkomen.

Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt en als u een postmenopauzale hormoontherapie krijgt.

Als u rifampicine inneemt of krijgt voorgeschreven voor de behandeling van tuberculose informeer dan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt met Viramune.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viramune suspensie voor oraal gebruik is geschikt voor kinderen van alle leeftijden. Volg altijd nauwkeurig de aanwijzingen op van de arts van uw kind.

Viramune is ook beschikbaar als tabletten. Viramune tabletten zijn geschikt voor:

- kinderen van 16 jaar en ouder
- kinderen onder de 16 jaar die:

- 50 kg of meer wegen
- of een lichaamsoppervlak van meer dan 1,25 m² hebben.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Viramune nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Breng uw arts op de hoogte van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt voordat u begint met Viramune. Uw arts kan dan in de gaten houden of uw andere geneesmiddelen nog steeds het gewenste effect hebben en indien nodig de dosering aanpassen. Lees nauwkeurig de bijsluiters van alle andere hiv-remmers die u gebruikt in combinatie met Viramune.

Het is vooral van belang dat u uw arts inlicht als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt:

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, medicatie bij de behandeling van depressie)
- rifampicine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- rifabutine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- macroliden, bv. clarithromycine (medicatie om bacteriële infecties te behandelen)
- fluconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- ketoconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- itraconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- methadon (medicatie gebruikt voor de behandeling van opiaatverslaafden)
- cumarinederivaten (een antistollingsmiddel – bloedverdunner)
- hormonale anticonceptiva ('de pil')
- atazanavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- lopinavir/ritonavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- fosamprenavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- efavirenz (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- etravirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- rilpivirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- zidovudine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- elvitegravir/cobicistat (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen).

Uw arts zal het effect van Viramune en van deze geneesmiddelen nauwkeurig in de gaten houden, wanneer u deze geneesmiddelen tegelijkertijd met Viramune gebruikt.

Als u nierdialyse krijgt, kan uw arts overwegen om de dosis van Viramune aan te passen omdat Viramune gedeeltelijk uit het bloed verwijderd wordt door de dialyse.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Viramune kan zonder bezwaar met voedsel of drank worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u Viramune inneemt, kunt u last hebben van vermoeidheid. Wees voorzichtig met activiteiten zoals deelname aan het verkeer of het gebruik van gereedschap of machines. Als u last heeft van vermoeidheid moet u mogelijk gevaarlijke taken zoals deelname aan het verkeer of het gebruiken van machines of gereedschap vermijden.

Viramune bevat sucrose, sorbitol, methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat en natrium

Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat 150 mg sucrose per ml. Patiënten met diabetes mellitus moeten hier rekening mee houden. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Kan schadelijk zijn voor de tanden.

Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat 162 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt.

Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat. Deze stoffen kunnen een allergische reactie veroorzaken (wellicht vertraagd).

Viramune suspensie voor oraal gebruik bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

U moet Viramune niet als enig geneesmiddel gebruiken. U moet Viramune met tenminste twee andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal voor u de meest geschikte geneesmiddelen kiezen.

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is voor alle volwassenen gelijk (20 ml).

De arts van uw kind zal de dosering berekenen voor uw kind. Deze berekening gebeurt aan de hand van de leeftijd en het lichaamsgewicht van uw kind, of van het lichaamsoppervlak van uw kind. Laat u goed informeren door de arts van uw kind welke dosering u aan uw kind moet geven.

Voor volwassenen

De normale dosering voor volwassenen is 20 ml (200 mg) eenmaal daags gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (de gewenningsperiode).

Na 14 dagen is de gebruikelijke dosering tweemaal daags 20 ml (200 mg).

Het is zeer belangrijk dat u gedurende de eerste 14 dagen (de gewenningsperiode) slechts 20 ml Viramune per dag gebruikt. Als u gedurende deze periode huiduitslag krijgt, verhoog de dosis dan niet maar neem contact op met uw arts.

Viramune is ook beschikbaar in 200 mg tabletten voor volwassenen (16 jaar en ouder).

Voor kinderen

De dosering voor kinderen is eenmaal daags 4 mg/kg lichaamsgewicht of 150 mg/m² lichaamsoppervlak gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (de gewenningsperiode). Daarna zal uw kind worden overgezet op een tweemaal daags doseringsschema. De arts van uw kind zal de juiste dosering bepalen op basis van het gewicht of het lichaamsoppervlak van uw kind.

Het is zeer belangrijk dat uw kind gedurende de eerste 14 dagen (de gewenningsperiode) Viramune slechts eenmaal per dag gebruikt. Als uw kind gedurende deze periode huiduitslag krijgt, verhoog de dosis dan niet maar neem contact op met de arts van uw kind.

Viramune is ook verkrijgbaar in tabletten van 200 mg voor oudere kinderen, vooral jongeren, die 50 kg of meer wegen of die een lichaamsoppervlak van meer dan 1,25 m² hebben. De arts van uw kind zal u informeren over de exacte dosering voor uw kind, en zal voortdurend het gewicht en de lichaamsoppervlakte van uw kind controleren om zeker te zijn van de juiste dosering. Bij onduidelijkheden kunt u altijd de arts of apotheker van uw kind raadplegen.

Viramune suspensie voor oraal gebruik moet vóór toediening voorzichtig worden geschud. Meet de exacte dosis af met een meetspuitje.

Volwassenen die de benodigde hoeveelheid op een andere manier afmeten (bv. kopje of een theelepel), moeten ervoor zorgen dat de gehele dosis wordt ingenomen, omdat iets van de Viramune in het kopje of op de lepel kan achterblijven. Spoel het gebruikte kopje of de gebruikte lepel daarom goed om met water en drink het op.

Viramune suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd zonder meetspuitje voor toediening via de mond en zonder maatbekertje. Vraag uw apotheker om een spuitje of maatbekertje als u er geen heeft.

De 14 daagse ‘gewenningsperiode’ verlaagt de kans op het ontstaan van huiduitslag.

Omdat Viramune altijd gecombineerd moet worden met andere hiv-remmers, moet u de gebruiksaanwijzing van die andere geneesmiddelen nauwkeurig opvolgen. Deze staan beschreven in de bijsluiters van deze geneesmiddelen.

U moet zo lang doorgaan met het innemen van Viramune als uw arts u gezegd heeft.

Zoals hierboven is uitgelegd onder ‘*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*’, zal de arts de werking van de lever controleren en het optreden van bijwerkingen zoals huiduitslag in de gaten houden. Op basis daarvan kan de arts besluiten de behandeling met Viramune tabletten te onderbreken of te stoppen. De arts kan eventueel besluiten de behandeling opnieuw te starten met een lagere dosis.

Viramune orale suspensie wordt geleverd als een vloeibare suspensie en mag alleen via de mond worden ingenomen. Schud de fles voorzichtig voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer Viramune in dan is voorgeschreven door uw arts en dan is beschreven in deze bijsluiter. Op dit moment is er weinig bekend over de effecten van een overdosering Viramune. Wanneer u teveel Viramune suspensie heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Probeer geen enkele dosis over te slaan. Als u binnen 8 uur na het geplande tijdstip van inname merkt dat u een dosis vergeten bent, dan neemt u deze dosis alsnog zo snel mogelijk in. Als u meer dan 8 uur te laat bent, slaat u de dosis over en neemt u de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u alle doses op het juiste tijdstip inneemt:

- wordt de werkzaamheid van de combinatie van de antiretrovirale geneesmiddelen enorm verhoogd
- wordt de kans verkleind dat het hiv-virus, waarmee u geïnfecteerd bent, resistent wordt voor uw antiretrovirale middelen.

Het is van groot belang dat u Viramune altijd op de juiste manier, zoals hierboven beschreven, blijft innemen. U mag alleen stoppen met de behandeling na overleg met uw arts.

Wanneer u langer dan 7 dagen bent gestopt met het innemen van Viramune, moet u opnieuw beginnen met de 14-daagse gewenningsperiode (zoals hierboven beschreven) voordat u de tweemaal daagse dosering mag hervatten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoals is vermeld onder de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en ernstige leverschade de belangrijkste bijwerkingen van Viramune. Deze bijwerkingen treden vooral op in de eerste 18 weken van behandeling met Viramune. Daarom is dit een belangrijke periode, die een nauwkeurige controle door uw arts vereist.

Als u ooit enige vorm van huiduitslag ziet, informeer dan onmiddellijk uw arts.

Meestal is de huiduitslag mild of matig. Bij sommige patiënten treedt echter een ernstige huiduitslag op, beginnend met huidblaasjes die levensbedreigend kan zijn (Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse). Enkele gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd. De meeste gevallen van zowel ernstige huiduitslag als milde of matige huiduitslag treden op in de eerste zes weken van de behandeling.

Als bij u huiduitslag optreedt en u voelt zich ook ziek, dan moet u onmiddellijk stoppen met de behandeling en uw arts informeren. Ouders van kinderen die nevirapine gebruiken dienen extra alert te zijn: hoewel de huiduitslag misschien normaal lijkt (bv. uitslag door een speen), zou de huiduitslag ook door Viramune kunnen komen. Raadpleeg de arts van uw kind als u twijfelt.

Overgevoelighedsreacties (allergische reacties) kunnen voorkomen. Soms treedt ernstige en acute overgevoeligheid (anafylaxie) op met verschijnselen zoals:

- huiduitslag
- zwelling van het gezicht
- moeilijk ademen (bronchiale spasmen)
- anafylactische shock.

Overgevoelighedsreacties kunnen ook optreden in de vorm van huiduitslag met andere bijwerkingen, zoals:

- koorts
- blaarvorming op uw huid
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling van het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- een afname van het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- een algemeen gevoel van ziek zijn
- ernstige lever- of nierproblemen (lever- of nierfalen).

Licht uw arts onmiddellijk in als u last heeft van huiduitslag en één van de andere verschijnselen van een overgevoelighedsreactie (allergische reactie). Zulke reacties kunnen levensbedreigend zijn.

Afwijkingen in de werking van de lever zijn waargenomen bij het gebruik van Viramune, waaronder enkele gevallen van leverontsteking (hepatitis), die plotseling kan optreden en heftig kan zijn (fulminante hepatitis) en leverfalen. Beide kunnen een dodelijke afloop hebben.

Licht uw arts in als u last heeft van één van de volgende klinische verschijnselen die kunnen duiden op leverschade:

- verminderde eetlust
- misselijkheid
- braken
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn.

De bijwerkingen die hieronder worden beschreven zijn ondervonden door patiënten die Viramune hebben gebruikt.

Zeer vaak (optredend bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- huiduitslag.

Vaak (optredend bij 1 op de 10 patiënten):

- verminderd aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- allergische reacties (overgevoeligheidsreacties)
- hoofdpijn
- misselijkheid
- overgeven
- buikpijn
- dunne ontlasting (diarree)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- vermoeidheid
- koorts
- afwijkende uitslag van leverfunctietesten.

Soms (optredend bij 1 op de 100 patiënten):

- allergische reactie gekenmerkt door huiduitslag, zwelling van het gezicht, moeilijk ademen (bronchiale spasmen) of anafylactische shock
- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie)
- gele huid (geelzucht)
- ernstige en levensbedreigende huiduitslag (Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse)
- netelroos (urticaria)
- vochtblaasje onder de huid (angioneurotisch oedeem)
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- verlaagd fosforgehalte in het bloed
- verhoogde bloeddruk.

Zelden (optredend bij 1 op de 1.000 patiënten):

- plotseling en heftige ontsteking van de lever (fulminante hepatitis)
- geneesmiddelenreactie met effect op de rest van het lichaam (geneesmiddelenreactie met meer dan normaal voorkomen van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en effecten op de rest van het lichaam).

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld bij het gebruik van Viramune in combinatie met andere hiv-remmers:

- verminderd aantal rode bloedcellen of bloedplaatjes
- alveesklierontsteking
- verminderde of abnormale gevoeligheid van de huid.

Deze verschijnselen worden doorgaans in verband gebracht met andere hiv-remmers en kunnen worden verwacht wanneer Viramune in combinatie met andere middelen wordt gebruikt; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen worden veroorzaakt door de behandeling met Viramune.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Een afname in het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie) kan optreden, dit komt vaker voor bij kinderen. Een afname in het aantal rode bloedcellen (anemie), die gerelateerd kan zijn aan de behandeling met nevirapine, komt ook vaker voor bij kinderen. Net zoals bij huiduitslag moet u uw arts informeren over alle bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nevirapine. Iedere 5 ml bevat 50 mg van de werkzame stof nevirapine (als hemihydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - carbomeer
 - methylparahydroxybenzoesaat
 - propylparahydroxybenzoesaat
 - sorbitol
 - sucrose
 - polysorbaat 80
 - natriumhydroxide
 - water

Hoe ziet Viramune eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viramune suspensie voor oraal gebruik is een witte tot gebroken witte homogene suspensie.

Viramune suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in plastic flessen, elke fles bevat 240 ml suspensie.

Viramune is ook beschikbaar als 200 mg tabletten voor oudere kinderen en voor volwassenen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte nevirapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viramune en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Viramune en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Viramune behoort tot een groep van geneesmiddelen die hiv-remmers worden genoemd en wordt gebruikt bij de behandeling van een humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1-) infectie.

Het werkzame bestanddeel van dit geneesmiddel is nevirapine. Nevirapine behoort tot een klasse van hiv-remmers die non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTI's) worden genoemd. Reverse transcriptase is een enzym dat hiv nodig heeft om zich te vermeerderen. Nevirapine verhindert dat reverse transcriptase zijn werking kan uitvoeren. Hierdoor helpt Viramune de hiv-1-infectie te onderdrukken.

Viramune is bedoeld voor de behandeling van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen, jongeren en kinderen van 3 jaar en ouder die tabletten kunnen slikken. U moet Viramune in combinatie met andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal aangeven welke geneesmiddelen voor u het beste zijn.

Viramune tabletten met verlengde afgifte mogen alleen gebruikt worden na een gewenningsperiode van 14 dagen met Viramune tabletten met directe afgifte of Viramune suspensie voor oraal gebruik. Als u Viramune al langer gebruikt kunt u direct overgaan op Viramune tabletten met verlengde afgifte.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft Viramune eerder gebruikt en toen moest u stoppen met de behandeling omdat u last had van:
 - ernstige huiduitslag
 - huiduitslag met andere verschijnselen zoals:
 - koorts
 - blaarvorming
 - pijn in de mond
 - oogontsteking
 - zwelling van het gezicht
 - zwellingen

- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn
- overgevoelighedsreacties (allergische reacties)
- ontsteking van de lever (hepatitis).
- U lijdt aan een ernstige leverziekte.
- U moest in het verleden stoppen met het gebruik van Viramune omdat de werking van de lever veranderde.
- U gebruikt een geneesmiddel dat het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevat. Dit kruidenpreparaat kan de werking van Viramune verminderen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Tijdens de eerste 18 weken van de behandeling met Viramune is het zeer belangrijk dat u en uw arts goed letten op verschijnselen van leverschade of huiduitslag. Deze reacties kunnen ernstig en zelfs levensbedreigend worden. U heeft het grootste risico op deze reacties tijdens de eerste 6 weken van de behandeling.

Als u ernstige huiduitslag krijgt of als er overgevoeligheid optreedt DAN DIENT U TE STOPPEN MET HET GEBRUIK VAN VIRAMUNE EN MOET U DIRECT CONTACT OPNEMEN MET UW ARTS, omdat deze reacties mogelijk levensbedreigend kunnen zijn en tot de dood kunnen leiden.

Overgevoeligheid uit zich in de vorm van huiduitslag samen met andere bijwerkingen zoals:

- koorts
- blaarvorming
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling in het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- algemeen gevoel van ziek zijn
- buikpijn.

Als u alleen milde huiduitslag heeft zonder de andere bijwerkingen, informeer dan toch onmiddellijk uw arts. Hij zal u adviseren of u moet stoppen met het innemen van Viramune.

Als u symptomen ervaart, die kunnen duiden op leverschade, zoals:

- verlies van eetlust
- misselijkheid
- overgeven
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn

dan dient u onmiddellijk te stoppen met het gebruik van Viramune en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als er ernstige lever-, huid- of overgevoelighedsreacties ontstaan gedurende het gebruik van Viramune, NEEM VIRAMUNE DAN NIET IN voordat u heeft gesproken met uw arts. U dient de dosering van Viramune, zoals voorgeschreven door uw arts, nauwkeurig te volgen. Dit is vooral belangrijk gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (zie voor meer informatie 'Hoe gebruikt u dit middel?').

U heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van leverproblemen als u in een van de volgende categorieën valt:

- vrouwen
- patiënten geïnfecteerd met hepatitis B of C
- patiënten met afwijkende leverfunctiewaarden

- niet eerder behandelde patiënten met hogere CD4+-waarden bij de start van de behandeling met Viramune (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³)
- voorbehandelde patiënten met een aantoonbare hiv-1 virale load in het plasma en hogere CD4+-waarden bij de start van de Viramunebehandeling (vrouwen meer dan 250 cellen/mm³, mannen meer dan 400 cellen/mm³).

Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties (op AIDS duidende aandoeningen) hebben gehad, kunnen kort na het starten van hiv-remmers ontstekingsverschijnselen optreden, horend bij eerder doorgemaakte infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de afweer, waardoor het lichaam in staat is zich teweerk te stellen tegen infecties die er, mogelijk zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Bij patiënten die een combinatie van hiv-remmers krijgen, kan herverdeling van het lichaamsvet optreden. Als u veranderingen in uw lichaamsvet opmerkt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Sommige patiënten die een combinatie van hiv-remmers krijgen, kunnen een botaandoening krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Enkele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten zijn: de duur van de behandeling met een combinatie van hiv-remmers, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, een ernstig verzwakt afweersysteem en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Vertel het uw arts als u gelijktijdig nevirapine en zidovudine gebruikt. Uw arts kan dan eventueel uw witte bloedcellen controleren.

Neem geen Viramune na een blootstelling aan hiv, tenzij u gediagnostiseerd bent met hiv en uw arts u gezegd heeft dat u Viramune moet gebruiken.

Prednison mag niet worden gebruikt voor de behandeling van aan Viramune gerelateerde uitslag.

Als u orale anticonceptiva (bv. 'de pil') of andere hormonale methodes gebruikt om niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Viramune, moet u hiernaast ook anticonceptie barrièremiddelen (bv. condooms) gebruiken om zwangerschap en verdere hiv-overdracht te voorkomen.

Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt als u een postmenopauzale hormoontherapie krijgt.

Als u rifampicine inneemt of krijgt voorgeschreven voor de behandeling van tuberculose informeer dan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt met Viramune.

Het kan voorkomen dat u in uw ontlasting restanten van de Viramune tabletten met verlengde afgifte vindt. Deze kunnen soms lijken op hele tabletten, maar het is aangetoond dat dit geen invloed heeft op de werkzaamheid van nevirapine.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte zijn geschikt voor kinderen, als zij:

- 8 jaar of ouder zijn en 43,8 kg of meer wegen

- ouder dan 3 jaar en jonger dan 8 jaar zijn en 25 kg of meer wegen
- een lichaamsoppervlak van 1,17 m² of meer hebben.

Voor kleinere kinderen is een suspensie voor oraal gebruik beschikbaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Viramune nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Breng uw arts op de hoogte van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt voordat u begint met Viramune. Uw arts kan dan in de gaten houden of uw andere geneesmiddelen nog steeds het gewenste effect hebben en indien nodig de dosering aanpassen. Lees nauwkeurig de bijsluiters van alle andere hiv-remmers die u gebruikt in combinatie met Viramune.

Het is vooral van belang dat u uw arts inlicht als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt:

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, medicatie bij de behandeling van depressie)
- rifampicine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- rifabutine (medicatie bij de behandeling van tuberculose)
- macroliden, bv. clarithromycine (medicatie om bacteriële infecties te behandelen)
- fluconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- ketoconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- itraconazol (medicatie tegen schimmelinfecties)
- methadon (medicatie gebruikt voor de behandeling van opiaatverslaafden)
- cumarinederivaten (een antistollingsmiddel – bloedverdunner)
- hormonale anticonceptiva ('de pil')
- atazanavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- lopinavir/ritonavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- fosamprenavir (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- efavirenz (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- etravirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- rilpivirine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- zidovudine (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen)
- elvitegravir/cobicistat (een ander geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen).

Uw arts zal het effect van Viramune en van deze geneesmiddelen nauwkeurig in de gaten houden, wanneer u deze geneesmiddelen tegelijkertijd met Viramune gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Viramune kan zonder bezwaar met voedsel of drank worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Heet u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u Viramune inneemt, kunt u last hebben van vermoeidheid. Wees voorzichtig met activiteiten zoals deelname aan het verkeer of het gebruik van gereedschap of machines. Als u last heeft van vermoeidheid moet u mogelijk gevaarlijke taken zoals deelname aan het verkeer of het gebruiken van machines of gereedschap vermijden.

Viramune bevat lactose

Viramune tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose (melksuiker).

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

U moet Viramune niet als enig geneesmiddel gebruiken. U moet Viramune met tenminste twee andere hiv-remmers gebruiken. Uw arts zal voor u de meest geschikte geneesmiddelen kiezen.

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering:

Bij volwassenen:

De dosering is eenmaal daags 1 tablet van Viramune 200 mg gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling (gewenningsperiode). Een aparte verpakking met Viramune 200 mg tabletten is verkrijgbaar voor de gewenningsperiode om de behandeling te starten. Na 14 dagen is de gebruikelijke dosering eenmaal daags 1 tablet met verlengde afgifte van 400 mg.

Het is zeer belangrijk dat u gedurende de eerste 14 dagen (de gewenningsperiode) slechts één tablet Viramune per dag gebruikt. Als u gedurende deze periode huiduitslag krijgt, neem dan contact op met uw arts en start niet met het innemen van Viramune tabletten met verlengde afgifte.

De 14 daagse ‘gewenningsperiode’ verlaagt de kans op het ontstaan van huiduitslag.

Als u al langer Viramune tabletten met directe afgifte of orale suspensie gebruikt, dan kunt u zonder gewenningsperiode overgaan op tabletten met verlengde afgifte.

Omdat Viramune altijd gecombineerd moet worden met andere hiv-remmers, dient u de gebruiksaanwijzing van die andere geneesmiddelen nauwkeurig op te volgen. Deze staan beschreven in de bijsluiters van deze geneesmiddelen.

Viramune is ook verkrijgbaar als een suspensie voor oraal gebruik (voor alle leeftijds-, gewichts- en lichaamsoppervlaktgroepen).

U moet zo lang doorgaan met het innemen van Viramune tabletten als uw arts u gezegd heeft.

Zoals hierboven is uitgelegd onder ‘*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*’, zal uw arts de werking van uw lever controleren en het optreden van bijwerkingen zoals huiduitslag in de gaten houden. Op basis daarvan kan uw arts besluiten de behandeling met Viramune tabletten te onderbreken of te stoppen. De arts kan eventueel besluiten de behandeling opnieuw te starten met een lagere dosis.

Als de werking van uw nieren of lever in enige mate verminderd is, mag u alleen Viramune 200 mg tabletten of Viramune 50 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik gebruiken.

Viramune tabletten met verlengde afgifte mogen alleen via de mond worden ingenomen. Kauw niet op de tabletten met verlengde afgifte. Viramune mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer Viramune in dan is voorgeschreven door uw arts en dan is beschreven in deze bijsluiter. Op dit moment is er weinig bekend over de effecten van een overdosering Viramune. Wanneer u teveel Viramune heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Probeer geen enkele dosis over te slaan. Als u binnen 12 uur na het geplande tijdstip van inname merkt dat u een dosis vergeten bent, dan neemt u deze dosis alsnog zo snel mogelijk in. Als u meer dan 12 uur te laat bent, slaat u de dosis over en neemt u de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u alle doses op het juiste tijdstip inneemt:

- wordt de werkzaamheid van de combinatie van de antiretrovirale geneesmiddelen enorm verhoogd
- wordt de kans verkleind dat het hiv-virus, waarmee u geïnfecteerd bent, resistent wordt voor uw antiretrovirale middelen.

Het is van groot belang dat u Viramune altijd op de juiste manier, zoals hierboven beschreven, blijft innemen. U mag alleen stoppen met de behandeling na overleg met uw arts.

Wanneer u langer dan 7 dagen bent gestopt met het innemen van Viramune, moet u opnieuw beginnen met de 14-daagse gewenningsperiode met Viramune tabletten (zoals hierboven beschreven) voordat u de eenmaaldaagse dosering met Viramune tabletten met verlengde afgifte mag hervatten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoals is vermeld onder de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en ernstige leverschade de belangrijkste bijwerkingen van Viramune. Deze bijwerkingen treden vooral op in de eerste 18 weken van behandeling met Viramune. Daarom is dit een belangrijke periode, die een nauwkeurige controle door uw arts vereist.

Als u ooit enige vorm van huiduitslag ziet, informeer dan onmiddellijk uw arts.

Meestal is de huiduitslag mild of matig. Bij sommige patiënten treedt echter een ernstige huiduitslag op, beginnend met huidblaasjes, die levensbedreigend kan zijn (Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse). Enkele gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd. De meeste gevallen van zowel ernstige huiduitslag als milde of matige huiduitslag treden op in de eerste zes weken van de behandeling.

Als bij u huiduitslag optreedt en u voelt zich ook ziek, dan moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) kunnen voorkomen. Soms treedt ernstige en acute overgevoeligheid (anafylaxie) op met verschijnselen zoals:

- huiduitslag
- zwelling van het gezicht
- moeilijk ademen (bronchiale spasmen)
- anafylactische shock.

Overgevoelighedsreacties kunnen ook optreden in de vorm van huiduitslag met andere bijwerkingen, zoals:

- koorts
- blaarvorming op uw huid
- pijn in de mond
- oogontsteking
- zwelling van het gezicht
- zwellingen
- kortademigheid
- spierpijn of gewrichtspijn
- een afname van het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- een algemeen gevoel van ziek zijn
- ernstige lever- of nierproblemen (lever- of nierfalen).

Licht uw arts onmiddellijk in als u last heeft van huiduitslag en één van de andere verschijnselen van een overgevoelighedsreactie. Zulke reacties kunnen levensbedreigend zijn.

Afwijkingen in de werking van de lever zijn waargenomen bij het gebruik van Viramune, waaronder enkele gevallen van leverontsteking (hepatitis), die plotseling kan optreden en heftig kan zijn (fulminante hepatitis), en leverfalen. Beide kunnen een dodelijke afloop hebben.

Licht uw arts in als u last heeft van één van de volgende verschijnselen die kunnen duiden op leverschade:

- verminderde eetlust
- misselijkheid
- braken
- gele huid (geelzucht)
- buikpijn.

De bijwerkingen die hieronder worden beschreven zijn ondervonden door patiënten die Viramune 200 mg tabletten tijdens de 14-daagse gewenningsperiode hebben gebruikt.

Vaak (optredend bij 1 op de 10 patiënten):

- huiduitslag
- koorts
- hoofdpijn
- buikpijn
- misselijkheid
- dunne ontlasting (diarree)
- vermoeidheid.

Soms (optredend bij 1 op de 100 patiënten):

- allergische reacties (overgevoelighedsreacties)
- allergische reactie gekenmerkt door huiduitslag, zwelling van het gezicht, moeilijk ademen (bronchiale spasmen) of anafylactische shock
- geneesmiddelenreactie met een effect op de rest van het lichaam (geneesmiddelenreactie met meer dan normaal voorkomen van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en effecten op de rest van het lichaam)
- plotselinge en heftige ontsteking van de lever (fulminante hepatitis)
- ernstige en levensbedreigende huiduitslag (Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse)
- gele huid (geelzucht)
- netelroos (urticaria)
- plotselinge vochtophoping in de huid en slijmvliezen (bv. keel of tong), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag, vaak als allergische reactie (angioneurotisch oedeem)
- overgeven

- spierpijn (myalgie)
- gewrichtspijn (artralgie)
- verminderd aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- afwijkingen in de werking van de lever
- afname in bloedfosfor
- toename bloeddruk.

Zelden (optredend bij 1 op de 1.000 patiënten):

- ontsteking van de lever (hepatitis)
- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie).

De bijwerkingen die hieronder worden beschreven zijn ondervonden door patiënten die Viramune tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags tijdens de onderhoudsperiode hebben gebruikt.

Vaak (optredend bij 1 op de 10 patiënten):

- huiduitslag
- hoofdpijn
- buikpijn
- misselijkheid
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- vermoeidheid
- afwijkingen in de werking van de lever
- koorts
- overgeven
- dunne ontlasting (diarree).

Soms (optredend bij 1 op de 100 patiënten):

- allergische reacties (overgevoelighedsreacties)
- allergische reactie gekenmerkt door huiduitslag, zwelling van het gezicht, moeilijk ademen (bronchiale spasmen) of anafylactische shock
- geneesmiddelenreactie met een effect op de rest van het lichaam (geneesmiddelenreactie met meer dan normaal voorkomen van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en effecten op de rest van het lichaam)
- plotseling en heftige ontsteking van de lever (fulminante hepatitis)
- ernstige en levensbedreigende huiduitslag (Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse)
- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie)
- verminderd aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- gele huid (geelzucht)
- netelroos (urticaria)
- plotselinge vochtophoping in de huid en slijmvliezen (bv. keel of tong), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag, vaak als allergische reactie (angioneurotisch oedeem)
- spierpijn (myalgie)
- gewrichtspijn (artralgie)
- afname in bloedfosfor
- toename bloeddruk.

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld bij het gebruik van Viramune in combinatie met andere hiv-remmers:

- verminderd aantal rode bloedcellen of bloedplaatjes
- alveolairontsteking
- verminderde of abnormale gevoeligheid van de huid.

Deze verschijnselen worden doorgaans in verband gebracht met de andere hiv-remmers en kunnen worden verwacht wanneer Viramune in combinatie met andere middelen wordt gebruikt; het is echter onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen worden veroorzaakt door de behandeling met Viramune.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Een afname in het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie) kan optreden, dit komt vaker voor bij kinderen. Een afname in het aantal rode bloedcellen (anemie), die gerelateerd kan zijn aan de behandeling met nevirapine, komt ook vaker voor bij kinderen. Net zoals bij huiduitslag dient u uw arts te informeren over alle bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking of de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Viramune moet binnen 2 maanden na opening van de fles worden gebruikt.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nevirapine. Een tablet met verlengde afgifte bevat 400 mg nevirapine.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactose (als monohydraat), hypromellose, ijzeroxide geel en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Viramune eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gele, ovale, dubbelbolle tabletten met verlengde afgifte. De tabletten met verlengde afgifte zijn ongeveer 9,3 bij 19,1 mm, met op één kant de code V04 en op de andere kant staat het bedrijfslogo. Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte wordt geleverd in blisterverpakkingen met 30 of 90 tabletten per doos. Viramune 400 mg tabletten met verlengde afgifte kunnen ook worden geleverd in flessen met 30 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Viramune is ook beschikbaar als een suspensie voor oraal gebruik of als tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.