Pharmacode position may change as per Supplier's m/c requirement & additional small pharma code may appear on the front / back panel

Nevirapine Tablets for Oral Suspension 50 mg
P15XXXXX

Nevirapine Tablets for Oral Suspension 50 mg
P15XXXXX

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Nevirapine Tablets for Oral Suspension 50 mg

Rx Only

1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Nevirapine Tablets for Oral Suspension 50 mg

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Tablet for Oral Suspension contains 50 mg of Nevirapine USP.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Tablets for oral suspension

Nevirapine Tablets for Oral Suspension are White to off-white, round, flat face beveled edge, uncoated tablets debossed with "I" on one side and a break line separating "4" and "7" on other side.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nevirapine Tablets for Oral Suspension is indicated in combination with other antiretroviral medicines for the treatment of human immunodeficiency type 1 (HIV-1) infection in children weighing 3-24.9kg.

Official guidelines (e.g. those of the WHO) on the treatment of HIV-1 infection should be consulted.

This product is intended for use in children. Nevertheless, information is included on risks relevant to adults (for example, use in liver disease, pregnancy and breastfeeding); this provides access to the full information.

4.2 Posology and method of administration

Oral Use

Nevirapine Tablets for Oral Suspension should be initiated by a healthcare provider experienced in the management of HIV infection.

If a dose is missed and it is within 8 hours of when it was due, the patient should take the missed dose as soon as possible. If a dose is missed and it is more than 8 hours of when it was due, the patient should only take the next dose at the usual time.

Newborn infants and children weighing less than 25 kg

For children weighing up to 25 kg, WHO-recommended doses are tabulated below; the dose is given once daily for two weeks followed by twice-daily maintenance dose.

Weight	'Lead-in' dose for 2 weeks [1]		Maintenance dose	
3–5.9 kg	1 tablet once daily	50 mg once daily	1 tablet twice daily	50 mg twice daily
6–9.9 kg	1½ tablets once daily	75 mg once daily	1½ tablets twice daily	75 mg twice daily
10–13.9 kg	2 tablets once daily	100 mg once daily	2 tablets twice daily	100 mg twice daily
14–19.9 kg	2½ tablets once daily	125 mg once daily	2½ tablets twice daily	125 mg twice daily
20–24.9 kg	3 tablets once daily	150 mg once daily	3 tablets twice daily	150 mg twice daily

1. The lead-in dose for 2 weeks is recommended to avoid toxicity from high initial dose of nevirapine. However, secondary analysis from the CHAPAS-1 trial suggested that younger children have a lower risk of toxicity and consideration should be given to starting with a full dose.

Children weighing 25 kg or more, adolescents and adults:

For patients weighing 25 kg or more, other formulations containing higher amounts of nevirapine are more suitable.

Dose management

If a rash develops during the 14-day lead-in period with once-daily dosing then the dose of nevirapine should **not** be increased until the rash has resolved. The uncomplicated rash should be closely monitored (see section 4.4). If the rash persists longer than 28 days and the full nevirapine dose cannot be given then an alternative regimen should be considered because of the risk of developing nevirapine resistance.

If nevirapine is interrupted for longer than 7 days, it should be restarted with once-daily dosing and the dose increased after 14 days to the full, twice-daily regimen.

For adverse effects that require interruption of nevirapine therapy, see section 4.4.

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with creatinine clearance ≥ 20 ml/minute (see section 5.2). For patients on renal dialysis, an additional dose of Nevirapine Tablets for Oral Suspension is recommended after each dialysis.

Hepatic impairment

Nevirapine should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C, see section 4.3). No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly

Nevirapine has not been specifically investigated in patients over the age of 65 years.

Method of administration

Nevirapine Tablets for Oral Suspension may be taken with or without food.

Nevirapine Tablets for Oral Suspension may be dispersed in water if the child is not able to swallow the tablet. Using dry hands, the recommended dose should be placed in a drinking container such as a tumbler or a beaker.

Drinking water should then be added to the container. The minimum volume of water for dispersing the dose is shown below;

Dose of Nevirapine Tablets for Oral Suspension recommended for the child	Minimum volume of drinking water to be used
1 or 1½ tablets	10 ml (about 2 teaspoonfuls)
2 or 2½ tablets	15 ml (about 3 teaspoonfuls)
3 tablets	20 ml (about 4 teaspoonfuls)

The mixture should be swirled or stirred to disperse the tablets completely. The child should drink all the content of the container. The container should then be rinsed with more water and the child should drink this also to ensure that the whole dose is taken.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Nevirapine must not be given if it has previously caused severe rash, rash accompanied by constitutional symptoms, hypersensitivity reactions, or clinical hepatitis.

Nevirapine must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) or if pre- treatment aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) concentration is more than 5 times upper limit of normal until baseline AST and ALT are stabilised to less than 5 times upper limit of normal.

Nevirapine should not be given again to patients who previously had AST or ALT more than 5 times upper limit of normal during nevirapine therapy and had recurrence of liver function abnormalities upon re-administration of nevirapine (see section 4.4).

Herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*) must not be used while taking nevirapine due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of nevirapine (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Effective antiviral therapy can substantially reduce the risk of HIV transmission. However, the risk may not be eliminated entirely. It is therefore essential to take precautions according to national and other authoritative guidelines to prevent transmission through sexual contact or blood contamination.

Nevirapine should only be used with at least two other antiretroviral medicines (see section 5.1). It should not be used as the sole active antiretroviral, because monotherapy with any antiretroviral can result in the development of viral resistance.

Combination therapy with nevirapine is not a cure for HIV-1 infection; patients may continue to suffer illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. Continuous antiretroviral therapy is required to control HIV-1 infection and decrease HIV-related illness.

Patients should be monitored closely during the critical first 18 weeks of nevirapine therapy for **Serious Skin Reactions** and for **Severe Liver Disorders**. Life-threatening skin reactions (e.g. Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) and liver disorders (e.g. hepatitis or hepatic failure) can develop. The risk of hepatic events and skin reactions is greatest in the first 6 weeks of therapy.

However, the risk of hepatic events persists beyond this period and monitoring should continue at frequent intervals.

Nevirapine should not be started in a patient at higher risk of hepatic adverse events unless the likely benefit outweighs the risk. The risk of hepatic adverse events is higher if the patient has detectable plasma HIV-1 RNA (i.e. ≥ 50 copies/ml), is female and the CD4 count is higher (> 250 cells/mm3 in women and > 400 cells/mm³ in men) at the start of therapy.

Patients developing signs or symptoms of hepatitis, severe skin reaction or hypersensitivity reactions must discontinue nevirapine and seek medical evaluation immediately; in some cases, hepatic injury has progressed despite discontinuing nevirapine. Rhabdomyolysis has occurred in patients with skin or liver reactions associated with nevirapine use.

Nevirapine must be permanently discontinued in case of severe hepatic injury, skin reactions or hypersensitivity reactions (characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy together with other features such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction).

The dosage must be strictly adhered to, especially in the 14-day lead-in period (see section 4.2).

Cutaneous reactions

Patients should be closely monitored for cutaneous reactions during the first 18 weeks of treatment; special care is required for infants and children because of their inability to notice and report skin reactions. Any patient who develops severe rash or a rash accompanied by constitutional symptoms such as fever, blistering, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, muscle or joint aches, or general malaise should discontinue nevirapine and seek medical evaluation Immediately. In these patients nevirapine must not be restarted.

In patients with nevirapine-associated rash, liver function should be tested. Nevirapine should be discontinued permanently if liver enzymes are moderately or severely elevated (AST or ALT more than 5 times upper limit of normal).

The risk of developing serious cutaneous reactions is increased by failure to follow the initial dosing recommendations during the lead-in period or by delaying medical consultation for initial cutaneous symptoms. Exceeding the recommended dose of nevirapine might increase the frequency and seriousness of skin reactions. Women may be at higher risk of developing rash, whether receiving nevirapine or non-nevirapine containing therapy.

Patients or their guardians should be instructed that a major toxicity of nevirapine is rash. They should be advised to seek medical evaluation **without delay** if any rash occurs**.** They should be instructed that the dose should not be increased if any rash occurs during the two-week lead-in dosing period, until the rash resolves. The once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days when an alternative treatment should be instituted.

Prednisone is **not** suitable treatment for nevirapine-induced rash.

Hepatic reactions

Severe and life-threatening hepatotoxicity, including fatal fulminant hepatitis, has occurred in patients treated with nevirapine. Close monitoring is required during the critical first 18 weeks of treatment. The risk of hepatic events is greatest in the first 6 weeks of therapy but it continues past this period and monitoring should continue at frequent intervals throughout treatment.

AST or ALT levels more than 2.5 times upper limit of normal or infection with hepatitis B or C at the start of antiretroviral therapy is associated with greater risk of hepatic adverse reactions during antiretroviral therapy in general, including nevirapine-containing regimens.

Women have a 3-fold higher risk than men for symptomatic, often rash-associated, hepatic events, patients with detectable HIV-1 RNA in plasma and higher CD4 counts at initiation of nevirapine therapy are at higher risk of hepatic events. In a retrospective review predominantly of patients with plasma HIV-1 viral load of at least 50 copies/ml, women with CD4 count > 250 cells/mm^3 had a 12- fold higher risk of symptomatic hepatic adverse events compared to women with lower CD4 count (11.0% versus 0.9%). The risk was also higher in men with detectable HIV-1 RNA in plasma and CD4 count > 400 cells/mm^3 (6.3% versus 1.2% for men with lower CD4 count). This increased risk for toxicity based on CD4 count thresholds has not been seen in patients with undetectable plasma viral load (i.e. < 50 copies/ml).

Healthcare providers and patients (and their guardians) should be vigilant for prodromal features of hepatitis, such as anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness. Patients should be instructed to seek medical attention promptly if these occur.

If AST or ALT increase to more than 5 times upper limit of normal during treatment, nevirapine should be **stopped immediately**. If AST and ALT return to baseline values and if the patient had no signs or symptoms of hepatitis, rash, constitutional symptoms or other findings suggestive of organ dysfunction, nevirapine may be reintroduced, on a case-by-case basis, at the age-appropriate once- daily starting dose for 14 days followed by the twice-daily maintenance dose. In these cases, more frequent liver monitoring is required. If liver function abnormalities recur, nevirapine should be discontinued permanently.

In case of clinical hepatitis, characterised by anorexia, nausea, vomiting, icterus and laboratory findings, such as moderate or severe liver function test abnormalities (excluding gamma- glutamyltransferase, GGT), nevirapine must be permanently stopped. Nevirapine must not be re- administered to patients who have required permanent discontinuation for clinical hepatitis due to nevirapine.

Liver monitoring

Clinical chemistry tests, which include liver function tests, should be performed before initiating nevirapine therapy and at appropriate intervals during therapy.

Asymptomatic elevation of liver enzymes occurs frequently but is not necessarily a contraindication to using nevirapine.

Liver function should be tested every two weeks during the first 2 months of treatment, at the third month, and regularly thereafter. Liver function should be tested if the patient has signs or symptoms of hepatitis or hypersensitivity.

If AST or ALT concentration is more than 2.5 upper limit of normal before or during treatment, then liver function should be monitored more frequently during regular clinic visits. Nevirapine must not be given to patients with pre-treatment AST or ALT more than 5 times upper limit of normal until baseline AST and ALT are stabilised to less than 5 times upper limit of normal.

Liver disease

The safety and efficacy of nevirapine has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Nevirapine is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Pharmacokinetic results suggest that nevirapine should be used with caution in patients with moderate hepatic dysfunction (Child-Pugh B, see section 5.2). Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse events. In the case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, refer also to the product information for these medicines.

Patients with liver dysfunction including chronic active hepatitis have increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Drug interaction with other antimicrobials

Concomitant use of nevirapine with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz, delavirdine, etravirine and rilpivirine is not recommended (see section 4.4). Concomitant use of nevirapine with elvitegravir/cobicistat or with boceprevir is also not recommended (see section 4.4).

Based on pharmacokinetic data, concomitant use of rifampicin and nevirapine is not recommended. Rifampicin reduces nevirapine plasma concentration due to enzyme induction and may therefore increase the risk of treatment failure (see also section 4.5). Increasing the dose of nevirapine, however, may increase the risk of hypersensitivity reactions, including rash and hepatitis. Rifabutin should be considered instead of rifampicin. If nevirapine needs to be started during rifampicin therapy, the lead- in dose of nevirapine should be omitted. Close monitoring of adherence and of plasma HIV RNA is warranted if rifampicin and nevirapine are used concomitantly. Therapeutic drug monitoring of nevirapine, if available, should be considered.

Hormonal contraception and hormone therapy

Hormonal methods of birth control other than with depot medroxyprogesterone acetate should not be used as the sole method of contraception in women taking nevirapine because nevirapine might lower the plasma concentration of these medications. For this reason, and to reduce the risk of HIV transmission, barrier contraception (e.g. condoms) is recommended. Additionally, when postmenopausal hormone therapy is used during administration of nevirapine, its therapeutic effect should be monitored.

Lipodystrophy

Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV-infected patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug-related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution.

Lipid disorders

Nevirapine has been associated with raised HDL-cholesterol and improved total to HDL-cholesterol ratio. However, the clinical impact of these findings is not known; the selection of antiretroviral medicines must be guided primarily by their antiviral efficacy. Measurement of fasting serum lipids and blood glucose should be considered. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Osteonecrosis

Although the aetiology of osteonecrosis is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease or with long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Patients and their caregivers should be advised to seek medical advice in case of joint pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency when combination antiretroviral therapy is started, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may occur and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions occur in the first few weeks or months of starting combined antiretroviral therapy. Examples of infection include cytomegalovirus (CMV) retinitis, mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* (formerly known as *Pneumocystis carinii*) pneumonia. Autoimmune disorders such as Graves disease have also been reported; such reactions may occur many months after starting antiretroviral treatment. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treated if necessary.

Important information about some of the other ingredients of Nevirapine Tablets for Oral Suspension

Nevirapine Tablets for Oral Suspension contains lactose monohydrate, Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance (e.g. galactosaemia, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption) should not take this medicine.

Nevirapine Tablets for Oral Suspension contains aspartame, which may be a source of phenylalanine. May be harmful for people with phenylketonuria.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nevirapine induces CYP3A and potentially CYP2B6, with maximal induction within 2–4 weeks of initiating multiple-dose therapy. The plasma concentration of compounds using this metabolic pathway may decrease when given with nevirapine. Careful monitoring of the therapeutic effectiveness of P450-metabolised medicines is recommended when taken in combination with nevirapine.

The absorption of nevirapine is not affected by food, antacids or medicines formulated with an alkaline buffer.

The interaction data are presented as geometric mean value with 90% confidence interval (90% CI) when these data were available. ND = not determined, ↑ = increased, ↓ = decreased, ↔ = no effect

Medicines by therapeutic area	Interaction	Recommendations concerning co-administration of nevirapine
Antimicrobials		
Antiretrovirals		
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Abacavir	No interaction	Abacavir and nevirapine can be given together without dose adjustments
Didanosine 100-150 mg twice daily	No interaction	Didanosine and nevirapine can be given together without dose adjustments
Emtricitabine	No interaction	Emtricitabine and nevirapine can be given together without dose adjustments
Lamivudine 150 mg twice daily	No interaction	Lamivudine and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Stavudine 30/40 mg twice daily	No significant interaction	Stavudine and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Tenofovir 300 mg once daily	No interaction	Tenofovir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Zidovudine 100–200 mg three times daily	No significant interaction	Zidovudine and nevirapine can be given together without dose adjustments Concomitant use of zidovudine and nevirapine, especially in children, may increase the risk of granulocytopenia
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg once daily	Efavirenz AUC ↓0.72 (0.66−0.86) Efavirenz Cmin ↓0.68 (0.65−0.81) Efavirenz Cmax ↓0.88 (0.77−1.01)	Giving efavirenz and nevirapine together is not recommended because of additive toxicity and no benefit in efficacy over either NNRTI alone.
Delavirdine	Interaction has not been studied	Concomitant administration of nevirapine with NNRTIs is not recommended (see section 5.1)
Etravirine	Concomitant use of etravirine with nevirapine may significantly decrease the plasma concentration of etravirine and reduce etravirine's therapeutic effect	The concomitant administration of nevirapine with NNRTIs is not recommended (see section 5.1)
Rilpivirine	Interaction has not been studied	The concomitant administration of nevirapine with NNRTIs is not recommended (see section 5.1)
Protease inhibitors		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily 400/100 mg once daily	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg: Atazanavir/ritonavir AUC ↓0.58 (0.48−0.71) Atazanavir/ritonavir Cmin ↓0.28 (0.20−0.40) Atazanavir/ritonavir Cmax ↓0.72 (0.60−0.86) Atazanavir/ritonavir 400/100 mg: Atazanavir/r AUC ↓0.81 (0.65–1.02) Atazanavir/ ritonavir Cmin ↓0.41 (0.27– 0.60) Atazanavir/ ritonavir Cmax ↔1.02 (0.85–1.24) Compared to 300/100 mg without nevirapine: Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17–1.34) Nevirapine Cmin ↑ 1.32 (1.22–1.43) Nevirapine Cmax ↑ 1.17 (1.09–1.25)	Giving atazanavir/ritonavir and nevirapine together is not recommended.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg twice daily	Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97–1.57) Darunavir Cmin ↔ 1.02 (0.79–1.32) Darunavir Cmax ↑ 1.40 (1.14–1.73) Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12–1.44) Nevirapine Cmin ↑ 1.47 (1.20–1.82) Nevirapine Cmax ↑ 1.18 (1.02–1.37)	Darunavir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Fosamprenavir 1.4 g twice daily	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55–0.80) Amprenavir Cmin ↓ 0.65 (0.49–0.85) Amprenavir Cmax ↓ 0.75 (0.63–0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19–1.40) Nevirapine Cmin ↑ 1.34 (1.21–1.49) Nevirapine Cmax ↑ 1.25 (1.14–1.37)	Giving fosamprenavir and nevirapine together is not recommended if fosamprenavir is not co-administered with ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg twice daily	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77–1.03) Amprenavir Cmin ↓ 0.81 (0.69–0.96) Amprenavir Cmax ↔ 0.97 (0.85–1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05–1.24) Nevirapine Cmin ↑ 1.22 (1.10–1.35) Nevirapine Cmax ↑ 1.13 (1.03–1.24)	Fosamprenavir/ritonavir and nevirapine can be given together without dose adjustments
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg twice daily	Adults: Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53–0.98) Lopinavir Cmin ↓ 0.54 (0.28–0.74) Lopinavir Cmax ↓ 0.81 (0.62–0.95)	An increase in the dose of lopinavir/ritonavir to 533/133 mg or 500/125 mg twice daily with food is recommended in combination with nevirapine. Dose adjustment of nevirapine is not required when given together with lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral solution) 300/75 mg/m^2 twice daily	Children: Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56–1.09) Lopinavir Cmin ↓ 0.45 (0.25–0.82) Lopinavir Cmax ↓ 0.86 (0.64–1.16)	For children, increasing the dose of lopinavir/ritonavir to 300/75 mg/m^2 twice daily with food should be considered when used in combination with nevirapine, particularly if reduced susceptibility to lopinavir/ritonavir is suspected.
Nelfinavir 750 mg three times daily	Nelfinavir AUC ↔ 1.06 (0.78–1.14) Cmin↔ 0.68 (0.50–1.5) Cmax↔ 1.06 (0.92–1.22) Nelfinavir metabolite M8: AUC ↓ 0.38 (0.30–0.47) Cmin ↓ 0.34 (0.26–0.45) Cmax ↓ 0.41 (0.32–0.52) Nevirapine: compared to historical controls, levels appeared to be unchanged.	Nelfinavir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Ritonavir 600 mg twice daily	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir Cmin ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir Cmax ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: Ritonavir does not lead to clinically relevant change in nevirapine plasma levels.	Ritonavir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Saquinavir/ritonavir	Limited data on saquinavir soft gel capsule boosted with ritonavir do not suggest clinically relevant interaction between saquinavir boosted with ritonavir and nevirapine	Saquinavir/ritonavir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg twice daily	No specific drug-drug interaction study has been performed. Limited data from a phase IIa study in HIV-infected patients have shown clinically non-significant 20% decrease of tipranavir Cmin.	Tipranavir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Entry inhibitors		
Enfuvirtide	Due to the metabolic pathway no clinically significant pharmacokinetic interaction is expected between enfuvirtide and nevirapine.	Enfuvirtide and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Maraviroc 300 mg once daily	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6–1.55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1.54 (0.94–2.52) compared to historical controls Nevirapine concentration not measured, no effect is expected.	Maraviroc and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Integrase inhibitors		
Elvitegravir/cobicistat	Interaction has not been studied. Cobicistat, a cytochrome P4503A-inhibitor significantly inhibits hepatic enzymes as well as other metabolic pathways. Therefore co- administration would likely result in altered plasma levels of cobicistat and nevirapine	Giving nevirapine with elvitegravir in combination with cobicistat is not recommended (see section 4.4)
Raltegravir 400 mg twice daily	No clinical data available. Due to the metabolic pathway of raltegravir no interaction is expected.	Raltegravir and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Antivirals for chronic hepatitis B and C		
Adefovir	In vitro studies showed weak antagonism of nevirapine by adefovir (see section 5.1); this has not been confirmed in clinical trials and reduced efficacy is not expected. Adefovir did not influence any of the common cytochrome P450 enzymes involved in drug metabolism and is excreted renally. No clinically relevant interaction is expected.	Adefovir and nevirapine may be given together without dose adjustment
Boceprevir	Boceprevir is partly metabolised by CYP3A4/5. Giving boceprevir with medicines that induce or inhibit CYP3A4/5 could increase or decrease exposure. Plasma trough concentration of boceprevir was decreased when administered with a non- nucleoside reverse-transcriptase inhibitor with a similar metabolic pathway as nevirapine. The clinical outcome of this reduction of boceprevir trough concentrations has not been directly assessed.	Giving boceprevir and nevirapine together is not recommended (see section 4.4)
Entecavir	Entecavir is not a substrate, inducer or an inhibitor of cytochrome P450 enzymes. Due to the metabolic pathway of entecavir, no clinically relevant drug-drug interaction is expected.	Entecavir and nevirapine may be given together without dose adjustment
Interferons (pegylated interferons alfa 2a and alfa 2b)	Interferons have no known effect on CYP3A4 or CYP2B6. No clinically relevant interaction is expected.	Interferons and nevirapine may be given together without dose adjustment
Ribavirin	In vitro studies showed weak antagonism of nevirapine by ribavirin (see section 5.1); this has not been confirmed in clinical trials and reduced efficacy is not expected. Ribavirin does not inhibit cytochrome P450 enzymes, and there is no evidence from toxicity studies that ribavirin induces liver enzymes. No clinically relevant interaction is expected.	Ribavirin and nevirapine may be given together without dose adjustment

---

Patient Information Leaflet

Nevirapine Tablets for Oral Suspension 50mg

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

In this leaflet:

1. What nevirapine tablets for oral suspension is and what it is used for
2. Before you take nevirapine tablets for oral suspension
3. How to take nevirapine tablets for oral suspension
4. Possible side effects
5. How to store nevirapine tablets for oral suspension
6. Further information

Nevirapine tablets for oral suspension

Each tablet for oral suspension contains 50 mg of nevirapine USP.

The other ingredients in the tablets are lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, acesulfame potassium, povidone, colloidal silicon dioxide, peppermint, art pineapple and magnesium stearate.

Nevirapine tablets for oral suspension are white to off-white, round, flat face beveled edge, uncoated tablets debossed with "I" on one side and a break line separating "4" and "7" on other side.

The Marketing Authorisation Holder for nevirapine tablets for oral suspension are:

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
India

Nevirapine tablets are manufactured by:

M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District, Telangana State,
India.

1. WHAT NEVIRAPINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION IS AND WHAT IT IS USED FOR

Nevirapine Tablets for Oral Suspension belongs to a group of antiviral medicines also known as antiretrovirals, called non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs).which are used for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) infection in children weighing 3- 24.9kg.

Nevirapine helps to control HIV-1 infection by preventing the multiplication of HIV in the blood. Specifically, nevirapine interferes with the virus enzyme called *reverse transcriptase*, which is needed for making copies of the virus.

To prevent the virus becoming resistant to nevirapine, your child must take Nevirapine Tablets for Oral Suspension together with other antiretroviral medicines. Your healthcare provider will recommend the best medicines for your child.

This product is intended for use in children. Safety information on use in adults is also provided.

2. BEFORE YOUR CHILD TAKES NEVIRAPINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION

Your child should not be given Nevirapine Tablets for Oral Suspension :

- if your child is allergic to nevirapine or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if your child has taken a medicine containing nevirapine before and had to stop the treatment because your child suffered from:
  - o severe skin rash
  - o skin rash with other symptoms for example:
    - fever
    - blistering
    - mouth sores
    - inflammation of the eye
    - swelling of the face
    - general swelling
    - shortness of breath
    - muscle or joint pain
    - general feeling of illness
    - abdominal pain
  - o allergic (hypersensitivity) reactions
  - o inflammation of the liver (hepatitis)
- if your child has severe liver disease
- if your child has had to stop nevirapine treatment in the past because of changes in liver function
- if your child is taking St John's wort (*Hypericum perforatum*, herbal remedy against depression). This herbal substance may stop Nevirapine Tablets for Oral Suspension from working properly.

Warnings and precautions

During the first 18 weeks of treatment with Nevirapine Tablets for Oral Suspension , you and your healthcare provider must watch out for signs of liver or skin reactions in your child. The reactions can become severe and even life threatening. Your child is at greatest risk of such reactions in the first 6 weeks of treatment.

Your child should **stop** taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension and you **must** contact your healthcare provider **at once** if your child has severe rash or develops **allergic reactions** (hypersensitivity) together with other side effects such as:

- fever
- blistering
- mouth sores
- redness and swelling of the eye
- swelling of the face
- swelling in various parts of the body
- shortness of breath
- muscle or joint pain
- general feeling of illness
- abdominal (belly) pain

If your child has a mild rash without any other reaction please tell your healthcare provider **at once-**the healthcare provider will advise you whether your child should stop taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension .

Your child should **stop** taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension and you **must** contact your healthcare provider **at once** if your child has symptoms of liver damage. The following symptoms can suggest liver damage:

- loss of appetite
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- yellow skin and eyes (jaundice)
- dark urine
- discoloured stool
- abdominal (belly) pain

If your child develops severe liver, skin or allergic (hypersensitivity) reactions whilst taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension , your child should never take Nevirapine Tablets for Oral Suspension again without checking with your healthcare provider.

Your child must take the dose of Nevirapine Tablets for Oral Suspension as prescribed. This is especially important in the first 2 weeks of treatment (see more information in 'How to administer Nevirapine Tablets for Oral Suspension ').

The following are at higher risk of liver problems while taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension :

- women
- people who have hepatitis B or C infection
- people whose liver function tests are abnormal
- people with higher CD4 cell count at the start of nevirapine therapy (women more than 250 CD4- cells per cubic millimetre, men more than 400 CD4-cells per cubic millimetre)

In some patients with advanced HIV infection (AIDS) who have had other infections, signs and symptoms of these previous infection may occur soon after starting antiretroviral treatment ('immune reactivation syndrome'). These symptoms probably result from improvement in the body's immune response, enabling the body once again to fight infections that may be present but caused no obvious symptoms. If you notice any symptoms of infection, tell your healthcare provider immediately.

Also, autoimmune disorders (involving the immune system attacking healthy body tissue) may occur after starting treatment with HIV medicines. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. Tell your healthcare provider immediately if you notice any infection or other symptoms such as muscle weakness, weakness starting in the hands and feet and moving towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity.

Changes of body fat may occur in patients receiving combination antiretroviral therapy. Contact your health care provider if you notice changes in body fat (see section 4, Possible side effects).

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop osteonecrosis (a condition caused by death of bone tissue because of reduced blood supply to the bone). The condition is more likely with long-term combination antiretroviral therapy, corticosteroid use, excessive use of alcohol, very weak immune system, and being overweight. Osteonecrosis causes joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice any of these symptoms tell your healthcare provider.

If your child is also taking zidovudine, tell your healthcare provider because it may be necessary to check your child's white blood cells.

Nevirapine is not a cure for HIV infection. Therefore, your child may continue to develop infections and other illnesses associated with HIV infection. Therefore, your child should be in regular contact with the health care provider.

Nevirapine does not prevent the risk of passing on HIV to others through blood or sexual contact and precautions are needed to prevent passing on HIV to other people. Ask your healthcare provider for more information.

Taking other medicines

Before your child starts nevirapine treatment, tell your healthcare provider if your child is taking or has taken any medicines, including medicines obtained without a prescription. Your healthcare provider might need to check if your child's other medicines are still needed and if any doses need to be changed. Carefully read the patient information leaflet of all other HIV medicines your child is taking with Nevirapine Tablets for Oral Suspension .

If your child is taking or is prescribed a medicine which contains **rifampicin** to treat tuberculosis, you must tell your health care provider before your child takes this medicine with Nevirapine Tablets for Oral Suspension .

Tell your healthcare provider if your child is taking or has recently taken:

- St John's wort (*Hypericum perforatum*, medicine to treat depression)
- rifabutin and rifampicin (medicines to treat tuberculosis)
- clarithromycin and other macrolide antibiotics (medicine to treat bacterial infection)
- fluconazole, itraconazole and ketoconazole (medicines to treat fungal infection)
- methadone (medicine for opioid addiction)
- warfarin (medicine to prevent blood clotting)
- atazanavir, delavirdine, efavirenz, elvitegravir/cobicistat, etravirine, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirine, and zidovudine (medicines to treat HIV-infection)
- boceprevir and telaprevir (medicines to treat hepatitis C)

Your health care provider will carefully check the effect of Nevirapine Tablets for Oral Suspension and any of these medicines if your child is taking them together.

A contraceptive (birth control) pill or other types of hormonal contraception may not be suitable for a woman starting nevirapine treatment. The woman should ask her health care provider for advice on analternative method of contraception. Barrier methods of contraception (e.g. condoms) are suitable and they prevent passing on of HIV to another person.

A woman using post-menopausal hormone replacement therapy should take advice from her healthcare provider before starting nevirapine treatment.

Taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension with food and drink

There are no restrictions on taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension with food and drink.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

A woman who is pregnant or thinks she may be pregnant should ask her healthcare provider before taking any medicine.

If a mother wants to breast-feed her baby, she should ask her healthcare provider for advice on the risks and benefits. Treatment with medicines of mother or child or both may be needed.

It is generally recommended that the infant is not breast-fed if the mother has HIV infection because it is possible that the baby can become infected with HIV through breast milk.

Driving and using machines

The effect of nevirapine on a person's ability to drive vehicles and use machinery has not been specifically studied. Nevirapine may make a person feel tired. If the person feels tired or feels that the ability to drive or use machines may be affected then the person should not drive or use machines.

■ Black A/s: 500 x 960 mm Booklet Size: 60 X 45 mm

AUROBINDO Packaging Development	Product Name: Nevirapine Tablets for OS	Component: Leaflet (English)	Item Code: P15XXXXX	Date & Time: 12.07.2018 & 2.10 PM
	Customer / Country: ARV's_PUN	Version No.: 02	Reason Of Issue: Submission	Reviewed / Approved by
Team Leader: Pratap Sahu	Dimensions: 500 x 960 mm	No. of Colours : 01		
Initiator: Subramanyam				
Artist: Vision Graphic Designers	Pharmacode: -------			Sign / Date
Additional Information : Submission Code: N04782				

Telaprevir	Telaprevir is metabolised in the liver by CYP3A and is a P-glycoprotein (P-gp) substrate. Other enzymes may be involved in its metabolism. Giving telaprevir and substances that induce CYP3A and P-gp (or both) may decrease telaprevir plasma concentration. No interaction study of telaprevir with nevirapine has been conducted; however, interaction studies of telaprevir with an NNRTI with a similar metabolic pathway as nevirapine found reduced levels of both. Results of interaction studies of telaprevir with efavirenz indicate that caution should be exercised when giving telaprevir with P450 inducers.	Caution should be exercised when giving telaprevir with nevirapine. If given together with nevirapine, an adjustment in the telaprevir dose should be considered
Telbivudine	Telbivudine is not a substrate, inducer or inhibitor of the cytochrome P450 enzyme system. No clinically relevant interaction is expected.	Telbivudine and nevirapine may be given together without dose adjustment
Antibiotics		
Clarithromycin 500 mg twice daily	Clarithromycin AUC ¯ 0.69 (0.62–0.76) Clarithromycin Cmin ¯ 0.44 (0.30–0.64) Clarithromycin Cmax ¯ 0.77 (0.69–0.86) Metabolite 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16–1.73) Metabolite 14-OH clarithromycin Cmin ↔ 0 (0.68–1.49) Metabolite 14-OH clarithromycin Cmax ↑ 1.47 (1.21–1.80) Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine Cmin ↑ 1.28 Nevirapine Cmax ↑ 1.24 compared to historical controls.	Clarithromycin exposure was significantly decreased, 14-OH metabolite exposure increased. Because the clarithromycin active metabolite has reduced activity against Mycobacterium avium-intracellulare complex overall activity against the pathogen may be altered. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin should be considered. Close monitoring for hepatic abnormalities is recommended
Rifabutin 150 or 300 mg once daily	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98–1.40) Rifabutin Cmin ↔ 1.07 (0.84–1.37) Rifabutin Cmax ↑ 1.28 (1.09–1.51) Metabolite 25-*O*-desacetylrifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84–1.84) Metabolite 25-*O*-desacetylrifabutin Cmin ↑ 1.22 (0.86–1.74) Metabolite 25-*O*-desacetylrifabutin Cmax ↑ 1.29 (0.98–1.68) A clinically not relevant increase in the apparent clearance of nevirapine (by 9%) compared to historical data was reported.	No significant effect on rifabutin and nevirapine pharmacokinetic parameters is seen. Rifabutin and nevirapine can be given together without dose adjustments. However, due to high intersubject variability, rifabutin exposure may increase substantially in some patients, raising the risk for rifabutin toxicity. Therefore, caution should be used in concomitant administration.
Rifampicin 600 mg once daily	Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96–1.28) Rifampicin Cmin ND Rifampicin Cmax ↔ 1.06 (0.91–1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine Cmin ↓ 0.32 Nevirapine Cmax ↓ 0.50 compared to historical controls.	Giving rifampicin and nevirapine together is not recommended (see section 4.4). When treating tuberculosis, substituting rifabutin for rifampicin or use of an antiretroviral drug combination that omits nevirapine should be considered (see section 4.4).
Antifungals		
Fluconazole 200 mg once daily	Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88–1.01) Fluconazole Cmin ↔ 0.93 (0.86–1.01) Fluconazole Cmax ↔ 0.92 (0.85–0.99) Nevirapine exposure: ↑ 100% compared with historical data where nevirapine was administered alone.	Because of the risk of increased exposure to nevirapine, patients should be monitored closely for nevirapine toxicity.
Itraconazole 200 mg once daily	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole Cmin ↓ 0.13 Itraconazole Cmax ↓ 0.62 Nevirapine: nevirapine pharmacokinetic parameters did not change significantly.	A dose increase for itraconazole should be considered when given with nevirapine.
Ketoconazole 400 mg once daily	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20–0.40) Ketoconazole Cmin ND Ketoconazole Cmax ↓ 0.56 (0.42–0.73) Nevirapine: plasma levels: ↑ 1.15–1.28 compared to historical controls.	Giving ketoconazole and nevirapine together is not recommended.
Antimalarials		
Quinine	Quinine AUC ↓ 0.67 Quinine Cmax ↓ 0.64	Nevirapine significantly lowers the concentration of quinine and can reduce its antimalarial effect
Atovaquone, chloroquine, mefloquine, proguanil, sulfadoxine, pyrimethamine	No formal interaction study available	On theoretical basis, clinically significant interactions with nevirapine are unlikely
Lumefantrine	Lumefantrine AUC ↑ 1.56 Lumefantrine Cmax ↑ 1.24	Preliminary studies suggest no increase in adverse effects of lumefantrine. Nevirapine can be given with artemether + lumefantrine without dose adjustment (see also under Artemisinin and its derivatives)
Artemisinin and its derivatives	No formal interaction study available	Nevirapine may reduce the concentration of artemisinin and its derivatives, but clinical consequences are unknown
Anticonvulsants		
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	No formal interaction study available	Concentrations of nevirapine and of the anticonvulsant are expected to be reduced, leading to treatment failure; concomitant administration should be avoided unless antiretroviral (and antiepileptic) effect can be monitored closely
Antacids		
Cimetidine	Cimetidine: no significant effect on cimetidine pharmacokinetic parameters is seen. Nevirapine: Cmin ↑ 1.07	Cimetidine and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Warfarin	The interaction between nevirapine and warfarin is complex, with the potential for both increase and decrease in coagulation time when used concomitantly.	Close monitoring of anticoagulation activity is warranted.
Contraceptives		
Depot medroxyprogesterone acetate 150 mg every 3 months	Medroxyprogesterone acetate AUC ↔ Medroxyprogesterone acetate Cmin ↔ Medroxyprogesterone acetate Cmax ↔ Nevirapine AUC ↑1.20 Nevirapine Cmax ↑1.20	Nevirapine did not alter the ovulation suppression effects of depot medroxyprogesterone acetate. Depot medroxyprogesterone acetate and nevirapine can be given together without dose adjustments.
Ethinylestradiol 35 micrograms Norethisterone 1 mg once daily	Ethinylestradiol AUC ↓0.80 (0.67–0.97) Ethinylestradiol C_{min} ND Ethinylestradiol C_{max} ↔ 0.94 (0.79–1.12) Norethisterone AUC ↓0.81 (0.70–0.93) Norethisterone C_{min} ND Norethisterone C_{max} ↓0.84 (0.73–0.97)	Oral hormonal contraceptives should not be used as the sole method of contraception in women taking nevirapine (see section 4.4). Except for medroxyprogesterone acetate, appropriate doses for hormonal contraceptives (oral or other forms of application) in combination with nevirapine have not been established.
Drug abuse		
Methadone individual patient dosing	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31–0.51) Methadone Cmin ND Methadone Cmax ↓ 0.58 (0.50–0.67)	Methadone-maintained patients beginning nevirapine therapy should be monitored for withdrawal effects and methadone dose should be adjusted accordingly.
Herbal products		
St John's wort	Serum levels of nevirapine can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St John's wort (*Hypericum perforatum*). This is due to induction of drug metabolism enzymes, or transport proteins, or both by St. John's wort.	St. John's wort must not be given with nevirapine (see section 4.3). If a patient is already taking St John's wort, check nevirapine concentration, and if possible viral levels, and stop St John's wort if necessary. Nevirapine levels may increase on stopping St John's wort. The dose of nevirapine may need adjusting. The inducing effect may persist for at least 2 weeks after stopping St John's wort.

Nevirapine metabolites: Studies using human liver microsomes indicated that the formation of nevirapine hydroxylated metabolites was not affected by dapsone, rifabutin, rifampicin, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Ketoconazole and erythromycin significantly inhibited the formation of nevirapine hydroxylated metabolites.

4.6 Pregnancy, Breastfeeding, Fertility

Women of childbearing potential should generally not rely on hormonal contraceptives as the sole method for birth control, since nevirapine might lower the plasma concentration of hormonal contraceptives (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

Available data on pregnant women indicate no malformative, fetal or neonatal toxicity. No observable teratogenicity was detected in reproductive studies in rats and rabbits (see section 5.3). Caution should be exercised when prescribing nevirapine to pregnant women (see section 4.4). Hepatotoxicity is more frequent in women with CD4 cell counts above 250 cells/mm^3 with detectable HIV-1 RNA in plasma (50 or more copies per ml), and should be taken into consideration when making therapeutic decision (see section 4.4).

Breastfeeding

Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

It is recommended that HIV-infected mothers do not breastfeed in order to avoid transmission of the virus. Only under specific circumstances may the benefits of breastfeeding be considered to outweigh the risks. The most recent official treatment guidelines (e.g. those issued by WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

Fertility

In reproductive toxicology studies, evidence of impaired fertility was seen in rats

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There are no studies on the effects on the ability to drive and use machines.

However, patients should be advised of undesirable effects, such as fatigue, during treatment with nevirapine. Therefore, caution should be recommended and if patients experience such undesirable effect, they should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse reactions related to nevirapine in clinical trials were rash, allergic reactions, hepatitis, abnormal liver function tests, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, fatigue, fever, headache and myalgia.

Postmarketing experience has shown that the most serious adverse reactions are Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, serious hepatitis or hepatic failure, and hypersensitivity reactions, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia, and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction. The first 18 weeks of treatment is a critical period during which close monitoring is required (see section 4.4).

The following adverse reactions related to nevirapine have been reported. The estimated frequencies are based on pooled clinical trial data for adverse reactions considered related to nevirapine treatment.

Frequency is defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (1/100 to 1/10); uncommon (1/1000 to 1/100); rare (1/10 000 to 1/1000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders

Common: granulocytopenia* (reported more frequently in children)

Uncommon: anaemia

Immune system disorders

Common: hypersensitivity (including anaphylactic reactions, angioedema and urticaria)

Uncommon: anaphylactic reactions**

Rare: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

Nervous system disorders *Common:* headache

Gastrointestinal disorders

Common: nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea

Hepatobiliary disorders

Common: hepatitis (including severe and life-threatening hepatotoxicity) (1.9%)

Uncommon: jaundice

Rare: fulminant hepatitis (may be fatal)

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: rash (12.5%)

Very rare: Severe cutaneous adverse reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis have been reported, angioedema, urticaria

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: arthralgia, myalgia

General disorders and administration site conditions

Common: fever, fatigue

Investigations

Common: liver function test abnormal (alanine aminotransferase increased; transaminases increased; aspartate aminotransferase increased; gamma-glutamyltransferase increased; hepatic enzyme increased; hypertransaminasaemia)

Uncommon: blood phosphorus decreased;*** blood pressure increased***

*	In a study from which the majority of related undesirable effects (n = 28) were received, patients on placebo had a higher incidence of granulocytopenia (3.3%) than patients on nevirapine (2.5%)
**	This undesirable effect was identified through post-marketing surveillance but not observed in randomised, controlled clinical studies. The frequency category was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients exposed to nevirapine in randomised controlled clinical studies (n = 2718).
***	This undesirable effect was observed in clinical studies with co-administration of tenofovir/emtricitabine.

Description of selected adverse reactions

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4).

The following adverse reactions have also been reported when nevirapine has been used in combination with other antiretroviral agents: pancreatitis, peripheral neuropathy and thrombocytopaenia. These adverse reactions are commonly associated with other antiretroviral agents and may be expected when nevirapine is used in combination with other agents; however, it is unlikely that these adverse reactions are due to nevirapine treatment. Hepatic-renal failure syndromes have been reported rarely.

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of starting combination antiretroviral therapy, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise (see section 4.4). Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after starting treatment (see section 4.4).

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Skin and subcutaneous tissues

The most common clinical toxicity of nevirapine is rash, with nevirapine-attributable rash occurring in 12.5% of patients in combination regimens in controlled studies.

Rashes are usually mild to moderate, maculopapular erythematous cutaneous eruptions, with or without pruritus, located on the trunk, face and extremities. Hypersensitivity (anaphylactic reaction, angioedema and urticaria) have been reported. Rashes occur alone or in the context of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction.

Severe and life-threatening skin reactions have occurred in patients treated with nevirapine, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Fatal cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms have been reported. The majority of severe rashes occurred within the first 6 weeks of treatment and some required hospitalisation, with one patient requiring surgical intervention (see section 4.4).

Hepato-biliary disorders

The most frequently observed laboratory test abnormalities are elevations in liver function tests, including ALT, AST, gamma-glutamyltransferase (GGT), total bilirubin and alkaline phosphatase. Asymptomatic elevations of GGT levels are the most frequent. Cases of jaundice have been reported. Cases of hepatitis (severe and life-threatening hepatoxicity, including fatal fulminant hepatitis) have been reported in patients treated with nevirapine. The best predictor of a serious hepatic event was elevated baseline liver function tests. The first 18 weeks of treatment is a critical period which requires close monitoring (see section 4.4).

Paediatric population

Based on clinical study experience of 361 paediatric patients, the majority of whom received combination treatment with zidovudine or didanosine, or both, the most frequently reported adverse events related to nevirapine were similar to those in adults. Granulocytopenia was more frequent in children. In an open-label clinical study (ACTG 180) granulocytopenia assessed as medicine-related occurred in 5/37 (13.5 %) of patients. In a double-blind placebo controlled study, the frequency of serious medicine-related granulocytopenia was 5/305 (1.6 %).

Isolated cases of Stevens-Johnson syndrome or Stevens-Johnson with transition to toxic epidermal necrolysis have been reported in children.

4.9 Overdose

There is no antidote for nevirapine overdosage. Cases of nevirapine overdose at doses ranging from 800 mg to 6000 mg per day for up to 15 days have been reported. Patients have experienced oedema, erythema nodosum, fatigue, fever, headache, insomnia, nausea, pulmonary infiltrates, rash, vertigo, vomiting, increase in transaminases and weight decrease. All of these effects subsided following discontinuation of nevirapine.

Children

One case of massive accidental overdose in a newborn was reported. The ingested dose was 40 times the recommended dose of 2 mg/kg daily. Mild isolated neutropenia and hyperlactataemia was found, which resolved spontaneously within one week without any clinical complications. One year later, the child's development remained normal.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antivirals for systemic use, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), ATC code J05AG01.

Mechanism of Action

Nevirapine is a non-competitive inhibitor of the HIV-1 reverse transcriptase, but it does not have a biologically significant inhibitory effect on HIV-2 reverse transcriptase or on eukaryotic DNA polymerases α, β, γ, or δ.

Clinical efficacy

Clinical studies on nevirapine have demonstrated significant decrease in plasma HIV RNA and increases in CD4 cell count when used in combination with other nucleoside analogues, or a protease inhibitor, or both.

In a multicentre open-label randomised trial in patients not previously treated with antiretrovirals, 220 patients were assigned to receive nevirapine 400 mg once daily, 387 to nevirapine 200 mg twice daily, 400 to efavirenz once daily and 209 to both efavirenz and nevirapine, all combined with lamivudine and stavudine, for 48 weeks. Treatment failure (the primary endpoint) was reached by 43.7% patients receiving nevirapine once daily, 43.7% receiving nevirapine twice daily, 37.8% receiving efavirenz and 53.1% receiving both drugs. Antiretroviral therapies with nevirapine or efavirenz were considered to have similar efficacy, but the adverse-effects of regimens containing the two were different.

A multicentre open-label randomised trial in patients taking two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and at least one protease inhibitor, and in whom viral suppression had been achieved, switched patients from the protease inhibitor to nevirapine (155 patients), efavirenz (156) or abacavir (149). The likelihood of reaching the endpoint (death, progression to AIDS, or an increase in viral RNA level above 200 copies/ml) at 12 months was 10% in the nevirapine group, 6% in the efavirenz group and 13% in the abacavir group. Fewer patients in the abacavir group (6%) than in the nevirapine group (17%) or the efavirenz group (17%) discontinued the study medication because of adverse events.

Drug resistance

The most common resistance mutations selected for by nevirapine are Y181C, K103N and G190A. All these mutations cause high-level resistance to nevirapine. Patients failing nevirapine-containing antiretroviral therapy can also develop cross-resistance to efavirenz and delavirdine (http://hivdb.stanford.edu). Similarly, patients failing therapy which includes efavirenz or delavirdine will usually have a virus cross-resistant to nevirapine. If failing therapy is continued, further resistance mutations will accumulate.

High-level resistance to nevirapine can occur after a single dose when used alone, as has been demonstrated by the high prevalence of resistance mutations after using nevirapine for preventing mother-to-child transmission. When effective nevirapine-containing antiretroviral therapy is discontinued, the prolonged persistence of nevirapine in the body may lead to significant nevirapine resistance. This may compromise the effectiveness of NNRTI therapy used in the future (see section 4.4).

Perinatal Transmission

A study evaluated the efficacy of nevirapine to prevent transmission of HIV-1 infection from mother to baby. Mothers received only study antiretroviral therapy during these trials. Mother-infant pairs were randomised to receive oral nevirapine (mother: nevirapine 200 mg at the onset of labour; infant: nevirapine 2 mg/kg within 72 hours of birth), or an ultra-short oral zidovudine regimen (mother: zidovudine 600 mg at the onset of labour and 300 mg every 3 hours until delivery; infant zidovudine 4 mg/kg twice daily for 7 days). The HIV-1 infant infection rate at 14–16 weeks was 13.1% (n = 310) in the nevirapine group, versus 25.1% (n = 308 in the ultra-short zidovudine group (p = 0.00063).

A study in 123 women who had received single-dose nevirapine for preventing mother-to-child transmission and who were then treated with nevirapine combined with other antiretroviral drugs indicated that single-dose nevirapine alone reduces the efficacy of subsequent use of nevirapine as part of combination antiretroviral therapy.

Paediatric population

Results of a 48-week analysis of a South African study confirmed that the 4/7 mg/kg and 150 mg/m^2 doses of nevirapine dose groups were well tolerated and effective in treating antiretroviral-naive paediatric patients. A marked improvement in the CD4 cell percent was observed after 48 weeks for both dose groups. Also, both dosing regimens were effective in reducing the viral load. In this 48- week study there were no unexpected safety findings in either dosing group.

5.2 Pharmacokinetic properties

No pharmacokinetic data are available for Nevirapine Tablets for Oral Suspension .

Absorption: Nevirapine is readily absorbed (> 90%) after oral administration.

Following single dose administration of Nevimune Junior, 2 tablets (200 mg nevirapine) in healthy adult volunteers, the mean (± SD) nevirapine Cmax value was 2584 ng/ml (± 477 ng/ml), and the corresponding value for the area under the concentration–time curve (AUC) was 115483 ng.h/ml (± 17745 ng.h/ml). The mean (± SD) nevirapine tmax value was 3.55 (± 4.80) hours.

Data reported in the literature from 20 HIV-infected patients suggest mean steady state Cmax of 5.74 µg/ml and Cmin of 3.73 µg/ml with mean AUC of 109.0 µg.h/ml in patients taking nevirapine 200 mg twice daily.

Long-term efficacy appears to be most likely in patients whose nevirapine trough concentration exceeds 3.5 µg/ml.

Distribution: Nevirapine is lipophilic; the volume of distribution is 1.21 l/kg. Nevirapine is about 60% bound to plasma. Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

Biotransformation and elimination: Nevirapine is extensively biotransformed via cytochrome P450 (oxidative) metabolism to several hydroxylated metabolites. Oxidative metabolism of nevirapine is mediated primarily by cytochrome P450 isozymes from the CYP3A family; other isozymes may have a secondary role. Urinary excretion is the principal route of elimination with more than 80% of the urinary elimination in the form of glucuronide conjugates of hydroxylated metabolites. Only a small fraction (< 5%) is excreted unchanged in urine (representing < 3% of the total dose.)

Nevirapine is an inducer of hepatic cytochrome P450 metabolic enzymes. After a single dose, the half- life of nevirapine is about 45 hours, which is reduced after multiple dosing for 2–4 weeks to about 25– 30 hours because nevirapine induces its own metabolism.

Special populations

Renal dysfunction: Renal impairment (mild, moderate and severe) does not significantly change the pharmacokinetics of nevirapine. The dose of nevirapine does not need to be adjusted in patients with creatinine clearance ≥ 20 ml/minute. However, in subjects with end-stage renal disease on dialysis, nevirapine AUC was reduced. There is also accumulation of nevirapine hydroxy-metabolites in plasma. An additional 200-mg dose of nevirapine following each dialysis treatment could help offset the effects of dialysis on nevirapine clearance.

Hepatic dysfunction: The disposition of nevirapine and the five oxidative metabolites is not altered in patients with mild to severe liver fibrosis. However, in a few patients with hepatic fibrosis nevirapine trough concentration may be 2-fold higher than the usual mean trough concentration. Patients with hepatic impairment should be monitored carefully for drug-induced toxicity.

A biowaiver was granted for the additional tablet strength Nevimune Baby (Cipla Ltd., India) in accordance to the WHO guideline. In comparison with the strength of the test product used in the bioequivalence study, the Nevimune Baby was determined to be qualitatively essentially the same, the ratio of active ingredients and excipients between the strengths is considered essentially the same and the dissolution profiles between the formulations for the API were determined to be similar.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans other than those observed in clinical studies based on conventional studies of safety, pharmacology, repeated-dose toxicity, and genotoxicity. In reproductive toxicology studies, evidence of impaired fertility was seen in rats. In carcinogenicity studies, nevirapine induces hepatic tumours in rats and mice. These findings are most likely related to nevirapine being a strong inducer of liver enzymes, and not due to a genotoxic mode of action.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, acesulfame potassium, povidone, colloidal silicon dioxide, peppermint, art pineapple and magnesium stearate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

Please refer outer package for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Tablets are packed in white opaque high density polyethylene (HDPE) bottles with child-resistant closure. Bottle pack contains 30 tablets or 60 tablets. .

6.6 Instructions for use and handling

Mix one Nevirapine tablet for oral suspension in water before you take it.

1. Place the tablet in a container and add one teaspoonful (5 mL) of water per tablet.
2. Swirl the container until tablet gets dispersed.
3. Drink the mixture immediately after mixing.
4. Be sure to drink the entire mixture
5. Rinse the container with additional small amount of water and drink the contents to assure that the entire dosage is taken.
6. Do not chew or swallow the nevirapine tablet for oral suspension whole. The tablets will not rapidly dissolve in the mouth.

DO NOT MIX NEVIRAPINE TABLET FOR ORAL SUSPENSION WITH ANY LIQUID OTHER THAN WATER.

7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:

AUROBINDO

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
India

8 DATE OF REVISION OF THE TEXT: March 2018

NDC 65862-498-30 (30's)

NDC 65862-498-60 (60's)

POM

NAFDAC Reg. No: B4-0499

Tanzania Reg. No.: TZ 15 H 0166

P15XXXXX

Important information about some of the other ingredients of Nevirapine Tablets for Oral Suspension

Nevirapine Tablets for Oral Suspension contains lactose . If a healthcare provider has told you that your child has an intolerance to some sugars, contact your healthcare provider before giving this medicine to your child.

Nevirapine Tablets for Oral Suspension contains aspartame, a source of phenylalanine, which may be harmful for children with phenylketonuria.

3. HOW TO TAKE NEVIRAPINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION

Always give this medicine exactly as described in this leaflet or as your healthcare provider has told you. Check with your healthcare provider if you are not sure.

Your child should not take Nevirapine Tablets for Oral Suspension on its own. Your child must take it with at least two other antiretroviral medicines. Your healthcare provider will recommend the best medicines for your child.

Give Nevirapine Tablets for Oral Suspension by mouth only. Your child may take Nevirapine Tablets for Oral Suspension with food or between meals.

Dose

The dose of nevirapine for a child is calculated according to the child's body weight. Nevirapine Tablets for Oral Suspension is intended for children weighing less than 25 kg. For children weighing more than 25 kg, other products, with larger amount of nevirapine, are available.

At the start of treatment, give the dose once a day usually for 2 weeks. This is called the 'lead-in' dose. If your child has any rash during this period, do not increase the dose but see your health care provider. The 2-week 'lead-in' period lowers the risk of skin rash.

If all is well, your healthcare provider will then ask you to give the dose twice daily to continue treatment.

The recommended lead-in and maintenance doses are shown below:

Child's weight	'Lead-in' dose (usually for 2 weeks)	Dose for continuing treatment
3–5.9 kg	1 tablet once daily	1 tablet twice daily
6–9.9 kg	1½ tablets once daily	1½ tablets twice daily
10–13.9 kg	2 tablets once daily	2 tablets twice daily
14–19.9 kg	2½ tablets once daily	2½ tablets twice daily
20–24.9 kg	3 tablets once daily	3 tablets twice daily

Your healthcare provider will check your child for unwanted effects such as rash and for any problems with the liver. The healthcare provider may decide to stop Nevirapine Tablets for Oral Suspension treatment if necessary. The healthcare provider might then restart nevirapine treatment at a lower dose.

For patients on kidney dialysis, the health care provider may adjust the dose of Nevirapine Tablets for Oral Suspension because dialysis removes nevirapine from blood.

Your child should continue to take Nevirapine Tablets for Oral Suspension for as long as instructed by your health care provider.

If you have any questions on the use of this product, ask your healthcare provider. Ask your child to swallow Nevirapine Tablets for Oral Suspension tablets with water. If your child cannot swallow the tablet, you can mix the tablets in a small quantity of water as described below.

- Using dry hands, put the recommended dose in a clean tumbler (or beaker).
- Add a small amount of clean drinking water to the tumbler. The amount of water depends on how much is needed to mix the dose properly (see table, below) and how much your child will drink.

Dose of Nevirapine Tablets for Oral Suspension recommended for your child	Amount of clean drinking water to use for mixing the dose
1 or 1½ tablets	10 ml (about 2 teaspoonfuls)
2 or 2½ tablets	15ml (about 3 teaspoonfuls)
3 tablets	20ml (about 4 teaspoonfuls)

- Swirl or stir the tumbler to mix the tablets completely in water.
- The child should drink all the mixture.

If your child takes more Nevirapine Tablets for Oral Suspension than the child should

Your child must not be take more Nevirapine Tablets for Oral Suspension than prescribed by your healthcare provider. There is little information on the effects of nevirapine overdose. See your healthcare provider if your child has taken more Nevirapine Tablets for Oral Suspension than your child should.

If your child has missed a dose of Nevirapine Tablets for Oral Suspension

Try not to miss giving a dose. If your child has missed a dose within 8 hours, give the missed dose as soon as possible. If more than 8 hours have passed since the dose was due, omit the missed dose and give the next dose at the usual time.

If your child stops taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension

It is important to give HIV medicines, including Nevirapine Tablets for Oral Suspension , regularly and at the right time to:

- ensure that the combination of antiretroviral medicines works as well as possible
- reduce the chances of the HIV becoming resistant to the antiretroviral medicines your child is taking

It is important that your child continues taking Nevirapine Tablets for Oral Suspension correctly, unless your health care provider stops the medicine.

If your child has not taken Nevirapine Tablets for Oral Suspension for more than 7 days, your healthcare provider will ask that your child starts the 2-week 'lead-in' period once again, before returning to the twice-daily dose.

If you have any questions about your treatment, ask your healthcare provider.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

The most important side effects of nevirapine are severe and life-threatening skin reactions and serious liver damage. These reactions occur mainly in the first 18 weeks of treatment with nevirapine. Your health care provider will monitor your child closely during this important period.

If your child ever has a rash, tell your healthcare provider immediately.

If a rash occurs, it is normally mild to moderate. However, in some patients a rash, which appears as a blistering skin reaction, can be severe (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) and deaths have occurred. Most cases of severe rash and mild or moderate rash occur in the first 6 weeks of treatment.

The side effects described below have occurred in patients given nevirapine:

Very common side effects (that occur in at least 1 out of 10 patients treated)

- Rash

Common side effects (that occur in up to 1 out 10 patients treated)

- decreased white blood cells (granulocytopenia)—more common in children
- allergic reactions (hypersensitivity)
- headache
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- abdominal (belly) pain
- loose stools (diarrhoea)
- inflammation of the liver (hepatitis)
- feeling tired (fatigue)
- fever
- abnormal liver function tests

Uncommon side effects (that occur in up to 1 out 100 patients treated)

- allergic reaction with rash, swelling of the face, difficulty breathing (bronchial spasm) or anaphylactic shock
- decreased red blood cells (anaemia)—more common in children
- yellow skin and eyes (jaundice
- severe and life-threatening skin rashes (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)
- hives (urticaria)
- accumulation of fluid under the skin and swelling (angioedema)
- joint pain
- muscle pain
- decreased blood phosphorus
- increased blood pressure

Rare side effects (that occur in up to 1 out 1000 patients treated)

- sudden and intense inflammation of the liver (fulminant hepatitis)
- drug rash with symptoms which affect the whole body (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Combination antiretroviral therapy may change body shape by changes in fat distribution. The changes may include legs, arms and face becoming thinner, increased fat in the abdomen (belly) and other internal organs, breast becoming larger, and fatty lumps appearing on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and long-term effects of these changes is not known. Combination antiretroviral therapy may also raise lactic acid, cause resistance to insulin, raise sugar in the blood, and increase fats in the blood.

The following effects have also been reported with nevirapine when it is used with other antiretroviral medicines:

- decreased red blood cells or platelets
- inflammation of the pancreas
- decreased or abnormal skin sensations

These effects are associated with other antiretroviral medicines and it is unlikely that nevirapine causes them.

As with rash, tell your healthcare provider of any side effects.

If any side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, tell your healthcare provider.

5. HOW TO STORE NEVIRAPINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION

Do not store above 30°C.

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use nevirapine tablets for oral suspension after the expiry date which is stated on the carton and on the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

"If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com".

Pharmacode position may change as per Supplier’s m/c requirement & additional small pharma code may appear on the front / back panel

Névirapine 50 mg, comprimés pour suspension buvable
P15XXXXX

Névirapine 50 mg, comprimés pour suspension buvable
P15XXXXX

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Névirapine 50 mg, comprimés pour suspension buvable

Uniquement sur ordonnance

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT FINI

Névirapine 50 mg, comprimés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pour suspension buvable contient 50 mg de névirapine USP.

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour suspension buvable

Névirapine, comprimés pour suspension buvable sont des comprimés non pelliculés, blancs à blanc cassé, ronds, plats, à bords biseautés, avec un « I » gravé d’un côté et un « 4 » et un « 7 » séparés par une barre de cassure gravés sur l’autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Névirapine, comprimés pour suspension buvable est indiqué en association avec d’autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des enfants infectés par le virus de l’immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) pesant entre 3 et 24,9 kg.

Il est conseillé de consulter les exigences officielles du traitement de l’infection par le VIH-1 (par l’exemple celles de l’OMS).

Ce produit est destiné à être utilisé chez l’enfant. Toutefois, des informations sont fournies concernant les risques chez l’adulte (ex : maladies hépatiques, grossesse et allaitement), afin de permettre un accès complet à toutes les informations pertinentes.

4.2 Posologie et mode d’administration

Usage par voie orale

Le traitement par Névirapine, comprimés pour suspension buvable doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l’infection par le VIH.

Si une dose est omise et qu’elle était prévue il y a moins de 8 heures, le patient doit prendre la dose omise dès que possible. Si une dose est omise et qu’elle était prévue il y a plus de 8 heures, le patient doit prendre la prochaine dose à l’heure habituelle.

Nouveau-nés et enfants pesant moins de 25 kg :

Pour les enfants pesant jusqu’à 25 kg, les doses recommandées par l’OMS sont indiquées sous forme de tableau ci-dessous. La dose est administrée une fois par jour pendant deux semaines puis deux fois par jour à la posologie d’entretien.

Poids	Dose d’initiation pendant 2 semaines 1		Dose d’entretien	
3 à 5,9 kg	1 comprimé une fois par jour	50 mg une fois par jour	1 comprimé deux fois par jour	50 mg deux fois par jour
6 à 9,9 kg	1 comprimé et demi une fois par jour	75 mg une fois par jour	1 comprimé et demi deux fois par jour	75 mg deux fois par jour
10 à 13,9 kg	2 comprimés une fois par jour	100 mg une fois par jour	2 comprimés deux fois par jour	100 mg deux fois par jour
14 à 19,9 kg	2 comprimés et demi une fois par jour	125 mg une fois par jour	2 comprimés et demi deux fois par jour	125 mg deux fois par jour
20 à 24,9 kg	3 comprimés une fois par jour	150 mg une fois par jour	3 comprimés deux fois par jour	150 mg deux fois par jour

1. La dose « d’initiation » est recommandée pendant 2 semaines pour éviter toute toxicité due à une dose initiale élevée de névirapine. Cependant, une analyse secondaire concernant les essais CHAPAS-1 a suggéré que les enfants en bas âge ont un risque de toxicité plus faible et il convient d’envisager de commencer avec une dose complète.

Enfants pesant 25 kg ou plus, adolescents et adultes :

Pour les patients pesant 25 kg ou plus, d’autres formulations contenant une quantité plus élevée de névirapine sont plus appropriées.

Prise en charge thérapeutique

Si des éruptions cutanées apparaissent pendant la période d’initiation de 14 jours avec une dose par jour, il ne faut **pas** augmenter la dose de névirapine jusqu’à la disparition des éruptions cutanées. L’éruption sans complication doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4). Si l’éruption cutanée persiste pendant plus de 28 jours et que la dose complète de névirapine ne peut être administrée, un traitement alternatif doit être envisagé en raison du risque éventuel de résistance à la névirapine.

Si le traitement par névirapine a été interrompu pendant plus de sept jours, il devra être repris avec une dose par jour, puis la dose devra être augmentée au bout de 14 jours afin de repasser au schéma posologique complet de deux doses par jour.

Pour connaitre les effets indésirables qui nécessitent une interruption du traitement par la névirapine, veuillez consulter la rubrique 4.4.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n’est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 20 ml/min (voir rubrique 5.2). Pour les patients soumis à une dialyse rénale, il est recommandé d’administrer une dose supplémentaire de Névirapine, comprimés pour suspension buvable après chaque traitement par dialyse.

Insuffisance hépatique

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C, voir rubrique 4.3). Il n’est pas nécessaire d’adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés

La névirapine n’a pas été particulièrement étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Mode d’administration

Névirapine, comprimés pour suspension buvable peut être pris avec ou sans nourriture.

Névirapine, comprimés pour suspension buvable peut être dissous dans l’eau si l’enfant n’est pas capable d’avaler le comprimé. Avec des mains sèches, placez la dose recommandée dans un récipient à boisson tel qu’un biberon ou verre pour enfant.

De l’eau de boisson doit ensuite être ajoutée dans le récipient. Le volume d’eau minimum pour dissoudre la dose est indiqué ci-dessous.

Dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable recommandée chez l’enfant	Volume d’eau de boisson minimum à utiliser
1 comprimé ou 1 comprimé et demi	10 ml (environ 2 cuillères à café)
2 comprimés ou 2 comprimés et demi	15 ml (environ 3 cuillères à café)
3 comprimés	20 ml (environ 4 cuillères à café)

La mixture doit être mélangée ou secouée afin de dissoudre les comprimés complètement. L’enfant doit boire la totalité du contenu du récipient. Le récipient doit ensuite être rincé avec plus d’eau et l’enfant doit également boire cette eau pour s’assurer qu’il ait pris la dose en entier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au composant actif ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La névirapine ne doit pas être administrée chez les patients chez qui elle a déjà causé une éruption cutanée sévère, une éruption accompagnée de symptômes généraux, des réactions d’hypersensibilité ou une hépatite clinique.

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou dont le taux d’aspartate aminotransferase (ASAT) ou d’alanine aminotransferase (ALAT) avant traitement est supérieur à cinq fois la limite supérieure des valeurs normales jusqu’à ce que les taux de base d’ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux inférieurs à cinq fois la limite supérieure des valeurs normales.

La névirapine ne doit pas être administrée aux patients ayant présenté des taux d’ASAT ou d’ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure des valeurs normales durant le traitement par névirapine et chez lesquels des anomalies fonctionnelles hépatiques sont réapparues lors de la ré-administration de la névirapine (voir rubrique 4.4).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées pendant le traitement par névirapine en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques de la névirapine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde particulières et précautions d’emploi

Un traitement antirétroviral efficace peut réduire sensiblement le risque de transmission du VIH. Cependant, le risque de transmission ne peut être entièrement exclu. Ainsi, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales et d’autres autorités de la santé afin de prévenir toute transmission par contact sexuel ou contamination sanguine.

La névirapine doit être associée à au moins deux médicaments antirétroviraux supplémentaires (voir rubrique 5.1). Elle ne doit pas être utilisée comme seul traitement antirétroviral étant donné qu’un antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale.

La névirapine associée à d’autres traitements n’étant pas un traitement curatif des patients infectés par le VIH-1, ceux-ci peuvent continuer à souffrir de pathologies dues à l’infection par le VIH-1, y compris des infections opportunistes. Un traitement antirétroviral est nécessaire afin de contrôler l’infection par le VIH-1 et de réduire les maladies liées au VIH.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant les 18 premières semaines, primordiales, du traitement par la névirapine afin de déceler l’éventuelle survenue de réactions **cutanées sévères** ou **d’affectations hépatiques sévères**. Des réactions cutanées (ex. : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) et des affectations hépatiques (ex. : hépatite ou insuffisance hépatique) menaçant le pronostic vital peuvent apparaître. Le risque d’événements hépatiques et de réactions cutanées est plus élevé pendant les 6 premières semaines de traitement.

Toutefois, le risque d’événements hépatiques persiste au-delà de cette période et la surveillance doit se poursuivre à des intervalles réguliers.

Le traitement par névirapine ne doit pas être entamé chez des patients présentant un risque plus élevé de développer des événements indésirables hépatiques à moins que le bénéfice attendu ne l’emporte sur le risque potentiel. Le risque de développer des événements indésirables hépatiques est plus élevé si le patient présente une charge virale ARN VIH-1 détectable (c-à-d ≥ 50 copies/ml), est de sexe féminin, a un taux de cellules CD4 plus élevé (250 cellules/mm3 chez les femmes et > 400 cellules/mm3 chez les hommes) à l’instauration du traitement.

Les patients présentant des signes ou des symptômes d’hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d’hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et consulter immédiatement un médecin. Dans certains cas, une lésion hépatique a progressé malgré l’interruption du traitement. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des atteintes cutanées ou hépatiques liées à la prise de névirapine.

La névirapine doit être interrompue définitivement chez tout patient présentant des lésions hépatiques sévères, des réactions cutanées et des réactions d’hypersensibilité (caractérisée par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que la fièvre, l’arthralgie, la myalgie et la lymphadénopathie, ainsi que d’autres affections telles que l’hépatite, l’éosinophilie, la granulocytopénie et l’atteinte rénale).

La posologie recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période d’initiation de 14 jours (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler l’éventuelle survenue de réactions cutanées pendant les 18 premières semaines du traitement, et des précautions particulières doivent être prise avec les nourissons et les enfants car ils ne sont pas capables de remarquer et signaler les réactions cutanées. En cas de survenue d’une éruption cutanée, sévère ou s’accompagnant de signes généraux tels que de la fièvre, des phlyctènes, des lésions buccales, des conjonctivite, un œdème de la face, des douleurs musculaires ou articulaires, ou un malaise général, le patient doit interrompre le traitement et consulter **immédiatement** un médecin. La névirapine ne doit pas être ré-administré dans ce cas.

En cas de survenue d’une éruption cutanée associée à la prise de névirapine, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Le traitement par névirapine doit être définitivement arrêté en cas d’élévation modérée ou importante des enzymes hépatiques (taux d’ASAT ou d’ALAT à des valeurs supérieures à 5 fois la limite supérieure des valeurs normales).

Le risque de développement de réactions cutanées graves est augmenté par le non respect de la dose initiale pendant la période d’initiation ou par une consultation médicale tardive après des symptômes cutanés initiaux. Un surdosage de la névirapine peut augmenter la fréquence et la gravité des réactions cutanées. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée, qu’elles reçoivent ou non un traitement comprenant de la névirapine.

Il est recommandé d’expliquer aux patients et à leurs tuteurs qu’une des principales manifestations de toxicité de la névirapine sont des éruptions cutanées. Ils doivent être avisés de chercher **immédiatement** une évaluation médicale si une éruption cutanée survient. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de survenue d’une éruption cutanée pendant les deux semaines de posologie d’initiation, jusqu’à ce que l’éruption cutanée disparaisse. La posologie d’une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà d’une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être instauré.

La prednisone ne convient **pas** pour traiter les éruptions cutanées induites par la névirapine.

Réactions hépatiques

Une toxicité hépatique sévère et mettant en danger la vie du patient, dont une hépatite fulminante fatale, s’est produite chez les patients suivant un traitement par névirapine. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant les 18 premières semaines du traitement, qui constituent une période critique. Le risque d’événements hépatiques est plus élevé pendant les 6 premières semaines de traitement, mais il persiste au-delà de cette période et la surveillance doit se poursuivre à des intervalles réguliers.

Des taux d’ASAT ou d’ALAT à des valeurs supérieures à 2,5 fois la limite supérieure des valeurs normales ou une infection par l’hépatite B ou C à l’instauration du traitement antirétroviral sont associés avec des risques de réactions indésirables hépatiques plus élevés au cours des traitements antirétroviraux en général, y compris les traitement comprenant de la névirapine.

Les femmes ont un risque trois fois plus élevé que les hommes de survenue d’événements hépatiques symptomatiques, parfois associés à une éruption cutanée, et les patients avec un nombre de cellules CD4 plus élevé et une charge virale ARN VIH-1 détectable au début du traitement par la névirapine ont un risque d’événements hépatiques plus élevé. Au cours d’une étude rétrospective, principalement chez des patients ayant une charge virale ARN VIH-1 d’au moins 50 copies/ml, les femmes ayant des taux de CD4 > 250 cellules/mm3 avaient un risque 12 fois plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques symptomatiques en comparaison aux femmes ayant des taux de CD4 plus faibles (11 % vs 0,9 %). Une augmentation du risque était également observée chez les hommes avec une charge virale ARN VIH-1 détectable et des taux de CD4 > 400 cellules/mm3 (6,3 % vs 1,2 % par comparaison aux hommes avec des taux de CD4 < 400 cellules/mm3). Ce risque accru de toxicité basé sur des valeurs seuils du taux de CD4 n’a pas été observé chez les patients avec une charge virale du VIH-1 indétectable (c’est-à-dire une concentration < 50 copies/ml).

Les médecins et les patients (et leurs tuteurs) doivent surveiller les symptômes précurseurs de l’hépatite, tels que l’anorexie, les nausées, la jaunisse, la bilirubinurie, les selles décolorées, l’hépatomégalie ou une sensibilité du foie. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes surviennent.

Si le taux d’ASAT ou d’ALAT atteint plus de 5 fois la limite supérieure des valeurs normales pendant le traitement, l’administration de névirapine doit **immédiatement être arrêtée**. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d’ALAT ou d’ASAT et si le patient n’a pas présenté de signes ou de symptômes d’hépatite, d’éruption cutanée, de symptômes généraux ou d’autres signes suggérant une atteinte des organes, une ré-administration de la névirapine peut être envisagée, au cas par cas, à la posologie initiale d’une dose adaptée à l’âge du patient par jour pendant 14 jours puis en passant à la posologie d’entretien de deux fois par jour. Dans ce cas une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, le traitement par névirapine doit être définitivement arrêté.

En cas d’hépatite clinique, caractérisée par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère et des résultats de laboratoire, comme des anomalies des tests de la fonction hépatique modérées ou sévères (excluant le gamma glutamyl transférase, GGT), la névirapine doit être arrêtée de manière permanente. La névirapine ne doit pas être ré-administré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d’hépatite liées à l’administration de névirapine.

Surveillance hépatique

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

Des élévations asymptomatiques des taux d’enzymes hépatiques apparaissent fréquemment mais elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, lors du 3e mois, puis de manière régulière. La fonction hépatique doit être contrôlée en cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d’une hépatite ou d’une réaction d’hypersensibilité.

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

Maladie hépatique

L’innocuité et l’efficacité de la névirapine n’ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents significatifs. La névirapine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Les résultats pharmacocinétiques suggèrent la prudence lors de l’administration de la névirapine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (Child-Pugh classe B, voir section 5.2). Les patients atteints d’une hépatite chronique B ou C et traités par un traitement par association d’antirétroviraux présentent un risque accru d’événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement mortels. En cas de traitement antiviral concomitant contre l’hépatite B ou C, veuillez vous référer également au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique, y compris une hépatite chronique active, présentent une fréquence accrue d’anomalies de la fonction hépatique pendant le traitement par association d’antirétroviraux et doivent être surveillés selon la pratique courante. En cas d’aggravation confirmée de la maladie hépatique chez ces patients, l’interruption ou l’arrêt du traitement doivent être envisagés.

Interactions avec d’autres médicaments antimicrobiens

L’administration concomitante de névirapine et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse efavirenz, delavirdine, étravirine et rilpivirine n’est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L’administration concomitante de névirapine et d’elvitégravir/cobicistat ou bocéprevir n’est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l’utilisation concomitante de rifampicine et de névirapine n’est pas recommandée. La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de la névirapine en raison de l’induction enzymatique et peut donc augmenter le risque d’échec de traitement (voir aussi rubrique 4.5). Cependant, l’augmentation de la dose de névirapine peut provoquer une augmentation du risque de réactions d’hypersensibilité, dont l’éruption cutanée et l’hépatite. La rifabutine doit être envisagée comme alternative à la rifampicine. Si le traitement par névirapine doit être initié durant le traitement par rifampicine, la dose d’initiation de névirapine doit être omise. Une surveillance étroite de l’adhérence et de la charge virale ARN VIH-1 est nécessaire si la rifampicine et la névirapine sont utilisées de manière concomitante. Une surveillance thérapeutique médicamenteuse de la névirapine doit être envisagée lorsque possible.

Contraception hormonale et hormonothérapie

Les méthodes de contraception hormonales autres que celle de l’acétate de médroxyprogestérone en dépôt sont déconseillées aux patientes traitées par névirapine en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. De ce fait, et afin de réduire le risque de transmission du VIH, des moyens de contraception mécaniques (tels que le préservatif) sont recommandés. De plus, si un traitement postménopausique à base d’hormones est utilisé, son efficacité thérapeutique doit être surveillée en cas de traitement concomitant par la névirapine.

Lipodystrophie

Chez les patients infectés par le VIH, les traitements par association d’antirétroviraux ont été associés à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l’origine de ces événements n’est pas complètement élucidé. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu’un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu’une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. Les examens cliniques doivent inclure une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses.

Troubles lipidiques

Au cours d’études cliniques, la névirapine a été associée à une augmentation du HDL-cholestérol et à une amélioration globale du rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol. Cependant, l’impact clinique de ces résultats n’est pas connu, et la sélection de médicaments antirétroviraux doit se baser principalement sur leur efficacité antivirale. Les mesures à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie doivent être prises en compte. Les troubles lipidiques doivent être traités de manière cliniquement appropriée.

Ostéonécrose

Bien que l’étiologie de l’ostéonécrose soit considérée comme multifactorielle (incluant l’utilisation de corticoïdes, la consommation d’alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle plus élevé), des cas en ont été signalés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie du VIH et/ou ayant une exposition à long terme à un traitement par association d’antirétroviraux. Il doit être conseillé aux patients et leurs soignants de solliciter un avis médical s’ils éprouvent des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l’instauration du traitement par association d’antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont généralement été observées au cours des premières semaines ou mois suivant l’instauration du traitement par association d’antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement nommé *Pneumocystis carinii*). Des maladies autoimmunes comme la maladie de Basedow ont également été rapportées ; ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l’instauration du traitement antirétroviral. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Informations importantes concernant certains des composants de Névirapine, comprimés pour solution buvable

Névirapine, comprimés pour solution buvable contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d’intolérance au galactose, (ex. : galactosémie, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

Névirapine, comprimés pour solution buvable contient de l’aspartame, qui peut se transformer en phénylalanine. Peut être nocif pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.

4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions

La névirapine est un inducteur des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6, et le phénomène d’induction métabolique est maximal deux à quatre semaines après l’initiation du traitement à dose multiples. Les concentrations plasmatiques des composants utilisant cette voie métabolique peut être réduite en cas de co-administration avec la névirapine. Il est recommandé de contrôler l’efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système enzymatique P450 lorsqu’ils sont associés à la névirapine.

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

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

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration avec la névirapine
Anti-infectieux		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)		
Abacavir	Aucune interaction	L’abacavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique
Didanosine 100-150 mg deux fois par jour	Aucune interaction	La didanosine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique
Emtricitabine	Aucune interaction	L’emtricitabine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique
Lamivudine 150 mg deux fois par jour	Aucune interaction	La lamivudine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique.
Stavudine 30/40 mg deux fois par jour	Aucune interaction significative	La stavudine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour	Aucune interaction	Le ténofovir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Zidovudine 100 à 200 mg de trois fois par jour	Aucune interaction significative	La zidovudine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique L’administration concomitante de zidovudine et de névirapine, en particulier chez l’enfant, peut augmenter le risque de granulocytopénie.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Éfavirenz 600 mg une fois par jour	Efavirenz ASC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	La co-administration de l’éfavirenz et de la névirapine n’est pas recommandée à cause d’une toxicité accrue et de l’absence de bénéfice en termes d’efficacité par rapport à l’administration d’un INNTI seul.
Delavirdine	Aucune étude d’interaction n’a été réalisée.	L’administration concomitante de névirapine avec les INNTI n’est pas recommandée (voir rubrique 5.1).
Étravirine	L’administration concomitante d’étravirine et de névirapine peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d’étravirine et une perte de l’efficacité thérapeutique de l’étravirine.	L’administration concomitante de névirapine avec les INNTI n’est pas recommandée (voir rubrique 5.1).
Rilpivirine	Aucune étude d’interaction n’a été réalisée.	L’administration concomitante de névirapine avec les INNTI n’est pas recommandée (voir rubrique 5.1).
Inhibiteurs de la protéase		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg : Atazanavir/ritonavir ASC ↓ 0,58 (0,48 0,71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20– 0,40) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,72 (0,60– 0,86) Atazanavir/ritonavir 400/100 mg : Atazanavir/r ASC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) comparé à 300/100 mg sans névirapine: Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Névirapine C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Névirapine C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	La co-administration de l’atazanavir/ritonavir et de la névirapine n’est pas recommandée.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Darunavir ASC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↔ 1,40 (1,14-1,73) Névirapine ASC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Névirapine C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Névirapine C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Le darunavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Fosamprenavir 1,4 g deux fois par jour	Amprénavir ASC ¯ 0,67 (0,55–0,80) Amprénavir C_{min} ¯ 0,65 (0,49-0,85) Amprénavir C_{min} ¯ 0,75 (0,63-0,89) Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	La co-administration de fosamprénavir et de névirapine n’est pas recommandée si le fosamprénavir n’est pas co-administré avec du ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprénavir C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprénavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Névirapine ASC ↑ 1.14 (1.05–1.24) Névirapine C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Névirapine C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Le fosamprenavir/ritonavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique
Lopinavir/ritonavir (gélules) 400/100 mg deux fois par jour	Chez l’adulte : Lopinavir ASC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Lopinavir C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg ou 500/125 mg deux fois par jour, au cours d’un repas, est recommandée en cas d’association à la névirapine. Le lopinavir et la névirapine, comprimés peuvent être co-administrés sans ajustement posologique de cette dernière.
Lopinavir/ritonavir (suspension buvable) 300/75 mg deux fois par jour	Enfants : Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/2 deux fois par jour, au cours d’un repas, doit être envisagée lorsque lopinavir/ritonavir est coadministré avec de la névirapine, en particulier lorsqu’une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
Nelfinavir: 750 mg trois fois par jour	Nelfinavir ASC ↔ 1,06 (0,78-1,14) C_{min} ↔ 0,68 (0,50-1,5) C_{max} ↔ 1,06 (0,92-1,22) Métabolite nelfinavir M8 : ASC ↔ 0,38 (0,30-0,47) C_{min} ↔ 0,34 (0,26-0,45) C_{max} ↔ 0,41 (0,32-0,52) Névirapine : les niveaux semblent inchangés par rapport aux valeurs historiques.	Le nelfinavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Ritonavir: 600 mg deux fois par jour	Ritonavir ASC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Névirapine : Le ritonavir n’entraîne aucun changement cliniquement significatif des concentrations plasmatiques de la névirapine.	Le ritonavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles concernant le saquinavir en capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.	Le fosamprenavir/ritonavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
500/200 mg de tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Aucune étude spécifique d’interaction médicamenteuse n’a été conduite. Les données limitées issues d’une étude de phase phase IIa chez des patients infectés par le VIH ont montré une diminution de 20 % de la C_{min} de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Inhibiteurs d’entrée		
Enfuvirtide	En raison du métabolisme de l’enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n’est attendue entre l’enfuvirtide et la névirapine.	L’enfuvirtide et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Maraviroc 300 mg une fois par jour	Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) Par rapport aux contrôles historiques Les concentrations de névirapine n’ont pas été mesurées, aucun effet n’est attendu.	Le maraviroc et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Inhibiteurs de l’intégrase		
Elvitégravir/cobicistat	Aucune étude d’interaction n’a été réalisée. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que les autres voies métaboliques. Par conséquent, leur coadministration entraînerait probablement une modification des concentrations plasmatiques de cobicistat et de névirapine.	L’administration concomitante de névirapine avec l’elvitégravir en association au cobicistat n’est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	Aucune donnée clinique n’est disponible. Étant donné la voie métabolique du raltégravir aucune interaction n’est prévue.	Le raltégravir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Médicaments antiviraux pour l’hépatite chronique B ou C		
Adéfovir	Les résultats des études *in vitro* ont montré un faible antagonisme de la névirapine par l’adéfovir (voir rubrique 5.1). Cela n’a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l’efficacité n’est pas attendue. L’adéfovir n’a pas d’influence sur les enzymes communes du cytochrome P450 connues pour être impliquées dans le métabolisme des médicaments et est excrété par voie rénale. Aucune interaction cliniquement pertinente n’est attendue.	L’adéfovir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Bocéprevir	Le bocéprévir est en partie métabolisé par les systèmes enzymatiques CYP3A4/5. La co-administration du bocéprévir avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des systèmes enzymatiques CYP3A4/5 peut en augmenter ou en diminuer l’exposition. Les concentrations plasmatiques résiduelles du bocéprévir ont été diminuées lors de l’administration concomitante d’un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine. Les conséquences cliniques de cette diminution des concentrations résiduelles de bocéprevir n’ont pas été directement étudiées.	La co-administration de bocéprevir et de névirapine n’est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Entécavir	L’entécavir n’est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450. Étant donné la voie métabolique de l’entécavir, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n’est prévue.	L’entécavir et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Interférons (Interférons pégylés alfa 2a et alfa 2b)	Les interférons n’ont pas d’effet connu sur les systèmes enzymatiques CYP3A4 ou 2B6. Aucune interaction cliniquement pertinente n’est attendue.	Les interférons et la névirapine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Ribavirine :	Les résultats des études *in vitro* ont montré un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (voir rubrique 5.1). Cela n’a pas été confirmé dans les essais cliniques et une réduction de l’efficacité n’est pas attendue. La ribavirine n’inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et les études de toxicité n’ont pas mis en évidence d’effet inducteur de la ribavirine sur les enzymes hépatiques. Aucune interaction cliniquement pertinente n’est attendue.	La ribavirine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique.

Notice d’information du patient

Névirapine 50 mg, comprimés pour suspension buvable

Veuillez lire attentivement l’intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d’autres questions, veuillez vous adresser à votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à quelqu’un d’autre. Il pourrait lui nuire, même si les symptômes sont identiques.
- Si l’un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu’est-ce que Névirapine, comprimés pour suspension buvable et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Informations à connaître avant de prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable
3. Comment prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable
4. Effets indésirables possibles
5. Comment conserver Névirapine, comprimés pour suspension buvable
6. Informations supplémentaires

Névirapine, comprimés pour suspension buvable

Chaque comprimé pour suspension buvable contient 50 mg de névirapine USP.

Les autres composants de ces comprimés sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate d’amidon sodique, acésulfame potassium, povidone, dioxyde de silice colloïdal, menthe, ananas et stéarate de magnésium.

Névirapine, comprimés pour suspension buvable sont des comprimés non pelliculés, blancs à blanc cassé, ronds, plats, à bords biseautés, avec un « I » gravé d’un côté et un « 4 » et un « 7 » séparés par une barre de cassure gravés sur l’autre.

Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché de Névirapine, comprimés pour suspension buvable est :

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No. : 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Inde

Névirapine, comprimés est fabriqué par :
M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District, Telangana,
Inde

1. QU’EST-CE QUE NÉVIRAPINE, COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Névirapine, comprimés pour suspension buvable appartient à un groupe de médicaments antiviraux, également connu sous le nom d’antirétroviraux, appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), utilisés dans le traitement de l’infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH-1) chez l’enfant pesant entre 3 et 24,9 kg.

La névirapine aide à contrôler l’infection par le VIH-1 en évitant la multiplication du VIH dans le sang. Plus précisément, la névirapine interfère avec l’enzyme du virus appelée *transcriptase inverse*, qui est nécessaire à la production de copies du virus.

Pour éviter que le virus ne devienne résistant à la névirapine, votre enfant devra suivre un traitement associant Névirapine, comprimés à d’autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés au cas de votre enfant.

Ce produit est destiné à être utilisé chez l’enfant. Des informations de sécurité concernant son utilisation chez l’adulte sont également fournies.

2. INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE DONNER NÉVIRAPINE, COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE À VOTRE ENFANT

Votre enfant ne doit jamais prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable :

- s’il est allergique à la névirapine ou à l’un des autres composants de ce médicament (indiqués à la rubrique 6)
- S’il a déjà pris un médicament contenant de la névirapine auparavant et a dû arrêter le traitement car il a eu :
  - o des éruptions cutanées sévères
  - o des éruptions cutanées avec d’autres symptômes, par exemple :
    - fièvre
    - cloques
    - ulcérations buccales
    - inflammation oculaire
    - gonflement du visage
    - gonflement général
    - essoufflement
    - douleurs articulaires ou musculaires
    - sensation de malaise générale
    - douleurs abdominales
  - o des réactions allergiques (hypersensibilité)
  - o des inflammations du foie (hépatite)
- s’il souffre d’une maladie grave du foie.
- s’il a dû arrêter un traitement par névirapine par le passé à cause de changements dans sa fonction hépatique.
- s’il prend des médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une substance phytothérapique contre la dépression). Cette substance de phytothérapie peut empêcher le fonctionnement de la Névirapine, comprimés pour suspension buvable.

Mises en garde et précautions d’emploi

Au cours des 18 premières semaines du traitement par Névirapine, comprimés pour suspension buvable, vous et votre médecin devez faire attention à tout signe d’atteinte hépatique ou cutanée chez votre enfant. Celles-ci peuvent devenir graves et même mettre sa vie en danger. Votre enfant est plus susceptible d’avoir une telle réaction au cours des 6 premières semaines de traitement.

Votre enfant doit **arrêter** de prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable et vous **devez** contacter votre médecin **immédiatement** si votre enfant développe une éruption cutanée sévère ou des **réactions allergiques** (hypersensibilité) ainsi que d’autres effets indésirables tels que :

- fièvre
- gonflement de diverses parties du corps
- cloques
- essoufflement
- ulcérations buccales
- douleurs articulaires ou musculaires
- rougeurs ou gonflement oculaires
- sensation de malaise générale
- gonflement du visage
- douleurs abdominales (ventre)

Si vous remarquez sur la peau de votre enfant une éruption cutanée légère sans autre effet associé, prévenez votre médecin **immédiatement**.

Il vous indiquera si votre enfant doit arrêter le traitement par Névirapine, comprimés pour suspension buvable.

Votre enfant doit **arrêter** de prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable vous et **devez** contacter votre médecin immédiatement si votre enfant présente des symptômes d’**atteinte hépatique**.

L’un des symptômes suivants peut indiquer une atteinte du foie :

- une perte d’appétit
- des nausées
- des vomissements
- un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- des urines foncées
- des selles décolorées
- des douleurs abdominales (ventre)

Si votre enfant développe des réactions hépatiques, cutanées ou allergiques (hypersensibilité) durant la prise de Névirapine, comprimés pour suspension buvable, il ne devra plus jamais recevoir de Névirapine, comprimés pour suspension buvable sans consulter votre médecin.

Votre enfant doit respecter la dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable, prescrite par votre médecin. Ceci est particulièrement important pendant les 2 premières semaines du traitement (pour plus d’informations, voir le paragraphe « Comment administrer Névirapine, comprimés pour suspension buvable »)

Les personnes suivantes courent de plus grands risques de développer des problèmes de fois :

- les femmes
- les personnes infectées par le virus de l’hépatite B ou C
- les personnes présentant des anomalies des tests de la fonction hépatique
- les patients avec un nombre plus élevé de cellules CD4 au début du traitement par la névirapine (les femmes avec plus de 250 cellules CD4 par millimètre cube, les hommes avec plus de 400 cellules CD4 par millimètre cube).

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d’infections opportunistes, les signes et symptômes inflammatoires provenant de ces infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement antirétroviral (« syndrome de restauration immunitaire ») Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l’organisme de combattre à nouveau les infections qui pouvaient être présentes sans causer de symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d’infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

De plus, des maladies auto-immunes (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l’organisme) peuvent survenir après avoir commencé à prendre des médicaments dans le cadre d’un traitement pour l’infection par le VIH. Ces maladies auto-immunes peuvent se produire plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d’infection ou d’autres symptômes tels qu’une faiblesse musculaire, une faiblesse partant des mains et des pieds et qui se déplace vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Des changements de la redistribution de la graisse corporelle peuvent survenir chez des patients recevant un traitement par association d’antirétroviraux. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements de la graisse corporelle (voir rubrique 4, effets indésirables possibles).

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

Si votre enfant prend également de la zidovudine, informez-en votre médecin car il pourrait être nécessaire de contrôler ses globules blancs.

La névirapine ne permet pas de guérir l’infection par le VIH. Votre enfant peut continuer à présenter des infections ou d’autres maladies liées au VIH. Votre enfant doit donc rester en contact régulier avec votre médecin.

La névirapine n’élimine pas le risque de transmission du VIH à autrui par des contacts sexuels ou contamination sanguine, et vous devez prendre les précautions nécessaires afin d’éviter d’infecter d’autres personnes. Veuillez vous référer à votre médecin pour plus d’informations.

Prise d’autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin si votre enfant prend ou a pris un autre médicament, même s’il s’agit d’un médicament obtenu sans ordonnance, avant le début du traitement par Névirapine, comprimés pour suspension buvable. Votre médecin peut avoir à vérifier si les médicaments de votre enfant sont toujours nécessaires et s’il faut ajuster leur posologie. Lisez attentivement les notices d’information du patient accompagnant tous les autres médicaments anti-VIH que votre enfant prend en même temps que Névirapine, comprimés pour suspension buvable.

Si votre enfant prend ou s’est fait prescrire un médicament contenant de la rifampicine afin de traiter la tuberculose, vous devez en informer votre médecin avant que votre enfant ne prenne ce médicament en association avec Névirapine, comprimés pour suspension buvable.

Veuillez informer votre médecin si votre enfant prend ou a pris récemment :

- du millepertuis (*hypericum perforatum*, médicament pour traiter la dépression)
- de la rifabutine et de la rifampicine (médicaments pour traiter la tuberculose)
- de la clarithromycine ou autre antibiotiques macrolides (médicaments pour traiter les infections bactériennes)
- du fluconazole, l’itraconazole ou le kétoconazole (médicaments pour traiter les infections fongiques)
- de la méthadone (médicament pour traiter la dépendance aux opiacés)
- de la warfarine (médicament pour prévenir la coagulation du sang)
- de l’atazanavir, de la delavirdine, de l’efavirenz, de l’elvitégravir/cobicistat, de l’étravirine, du fosamprénavir, du lopinavir/ritonavir, de la rilpivirine, et de la zidovudine (médicaments pour traiter l’infection par le VIH).
- bocéprevir et telaprévir (médicaments pour traiter l’hépatite C)

Votre médecin surveillera étroitement les effets de Névirapine, comprimés pour suspension buvable et des ces autres médicaments si votre enfant les prend en même temps.

La pilule contraceptive (pour le contrôle des grossesses) ou autres types de contraceptifs hormonaux peuvent ne pas convenir à une femme qui commence un traitement par névirapine. La femme devra demander à son médecin des conseils sur des méthodes de contraception alternatives. Les moyens de contraception mécaniques (tels que le préservatif) sont adaptés et permettent de prévenir la transmission du VIH à autrui.

Les femmes suivant un traitement d’hormonothérapie substitutive post-ménopause doivent demander conseil à leur médecin avant de commencer un traitement par névirapine.

Prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable avec des aliments et boissons

Névirapine, comprimés pour suspension buvable peut être administré avec des aliments ou des boissons.

Grossesse, allaitement et fertilité

Une femme enceinte ou qui peut être enceinte doit demander conseil à son médecin avant de prendre tout médicament.

Si une mère souhaite allaiter son enfant, elle doit demander à son médecin des conseils sur les risques et bénéfices de l’allaitement. Le traitement de la mère et/ou de l’enfant avec des médicaments peut s’avérer nécessaire.

Il est généralement recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, car il est possible de transmettre le VIH à votre enfant par le lait maternel.

■ Black A/s: 500 x 1020 mm Booklet Size: 60 X 45 mm

AUROBINDO Packaging Development	Product Name: Nevirapine Tablets for OS	Component: Leaflet (French)	Item Code: P15XXXXX	Date & Time: 08.08.2018 & 5.40 PM
	Customer / Country: ARV’s_PUN	Version No.: 05	Reason Of Issue: Submission	Reviewed / Approved by
Team Leader: Pratap Sahu	Dimensions: 500 x 1020 mm	No. of Colours : 01		
Initiator: Subramanyam				
Artist: Vision Graphic Designers	Pharmacode: -------			Sign / Date

Additional Information : Submission Code: N04783

Télaprévir	Le télaprévir est métabolisé dans le foie par les systèmes enzymatiques CYP3A et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). D'autres enzymes peuvent être impliquées dans son métabolisme. L'administration concomitante du télaprévir avec des médicaments inducteurs du CYP3A et de la P-gp (ou des deux) peut diminuer les concentrations plasmatiques du télaprévir. Aucune étude d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et la névirapine n'a été réalisée. Cependant, des études d'interaction réalisées entre le télaprévir et un INNTI utilisant une voie métabolique similaire à celle de la névirapine ont démontré une diminution des concentrations des deux médicaments. Les résultats des études d'interaction médicamenteuse entre le télaprévir et l'éfavirenz ont montré qu'il fallait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du télaprévir avec des inducteurs du cytochrome P450.	Une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante du télaprévir avec la névirapine. En cas d'administration concomitante avec Viramune, une adaptation posologique du télaprévir peut s'avérer nécessaire.
Telbivudine	La telbivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450. Aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue.	La telbivudine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique.
Antibiotiques		
500 mg de clarithromycine deux fois par jour	Clarithromycine ASC 0.69 (0.62–0.76) Clarithromycine C_{min} 0,44 (0,30–0,64) Clarithromycine C_{max} 0,77 (0,69–0,86) Métabolite 14-OH clarithromycine ASC ↑ 1,42 (1,16–1,73) Métabolite 14-OH clarithromycine C_{min} ↔ 0 (0.68–1.49) Métabolite 14-OH clarithromycine C_{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80) Névirapine ASC ↑ 1,26 névirapine C_{min} ↑ 1,28 névirapine C_{max} ↑ 1,24 comparé à des valeurs historiques	L'exposition à la clarithromycine a été significativement réduite, et l'exposition au métabolite14-OH a été augmentée. Le métabolite actif de la clarithromycine ayant une activité réduite contre le complexe Mycobacterium avium intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.
Rifabutine 150 ou 300 mg une fois par jour	Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98–1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Métabolite 25-*O*-désacétylrifabutine ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Métabolite 25-*O*-désacétylrifabutine C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Métabolite 25-*O*-désacétylrifabutine C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9 %) par rapport à des données historiques, sans signification clinique, a été rapportée.	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la rifabutine et de névirapine n'a été observé. La rifabutine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interpatient, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine, et peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine. Par conséquent, une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante.
Rifampicine 600 mg une fois par jour	Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampicine C_{min} ND Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapine ASC ↓ 0,42 Nevirapine C_{min} ↓ 0,32 Nevirapine C_{max} ↓ 0,50 comparé à des valeurs historiques	La co-administration de rifampicine et de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Lors du traitement de la tuberculose, il faut envisager de substituer la rifabutine à la rifampicine ou d'utiliser une association de médicaments antirétroviraux qui ne comprenne pas la névirapine (voir rubrique 4.4).
Antifongiques		
Fluconazole 200 mg une fois par jour	Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Fluconazole C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Névirapine : exposition : ↑ 100 % par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.	Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler l'éventuelle survenue d'une toxicité à la névirapine du fait du risque d'augmentation de l'exposition à la névirapine.
Itraconazole 200 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓ 0,39 Itraconazole C_{min} ↓ 0,13 Itraconazole C_{max} ↓ 0,62 Névirapine : il n'y a pas eu de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.	Une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsqu'il est administré avec la névirapine.
Ketoconazole 400 mg une fois par jour	Kétoconazole ASC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Kétoconazole C_{min} ND Kétoconazole C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Névirapine : concentrations plasmatiques : ↑ 1,15–1,28 par rapport aux contrôles historiques.	La co-administration du kétoconazole et de la névirapine n'est pas recommandée.
Antipaludiques		
Quinine	Quinine ASC ↓ 0.67 Quinine C_{max} ↓ 0.64	La névirapine réduit de manière significative les concentrations plasmatiques de la quinine et peut réduire son effet antipaludique.
Atovaquone, chloroquine, méfloquine, proguanil, sulfadoxine ou pyriméthamine	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	Sur une base théorique, des interactions cliniquement significatives avec la névirapine sont peu probables.
Luméfantrine	Luméfantrine ASC ↑ 1,56 Luméfantrine C_{max} ↑ 1,24	Des études préliminaires n'indiquent aucune augmentation des effets indésirables de la luméfantrine. La névirapine et l'artéméther + luméfantrine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Artémisinine et ses dérivés	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	La névirapine peut réduire les concentrations de l'artémisinine et ses dérivés mais les conséquences cliniques sont encore inconnues.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	Il est attendu que les concentrations de névirapine et de l'anticonvulsivant soient réduites, ce qui conduira à l'échec du traitement. La co-administration doit être évitée, sauf si l'effet antiviral (et antiépileptique) peut être étroitement surveillé.
Antiacides		
Cimétidine	Cimétidine: aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. Névirapine : Cmin ↑ 1,07	La cimétidine et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique.
Antithrombotiques		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et la warfarine est complexe, avec un risque aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.	Une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.
Contraceptifs		
Acétate de médroxyprogestérone en dépôt 150 mg tous les 3 mois	Acétate de médroxyprogestérone ASC ↔ Acétate de médroxyprogestérone C_{min} ↔ Acétate de médroxyprogestérone C_{max} ↔ Névirapine ASC ↑ 1,20 Névirapine C_{max} ↑ 1,20	Névirapine n'a pas modifiée les effets de suppression de l'ovulation de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt L'acétate de médroxyprogestérone en dépôt et la névirapine peuvent être co-administrées sans ajustement posologique.
Éthinylestradiol 35 microgrammes 1 mg de noréthistérone une fois par jour	Ethinylestradiol AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) Ethinylestradiol C_{min} ND Ethinylestradiol C_{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12) Noréthistérone ASC ↓ 0,81 (0,70-0,93) Norethisterone C_{min} ND Norethisterone C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par névirapine (voir rubrique 4.4). À l'exception de l'acétate de médroxyprogestérone, les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (par voie orale ou sous d'autres formes) en association avec la névirapine n'ont pas été établies.
Substitutifs aux stupéfiants		
Méthadone en dose individualisée	Méthadone ASC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Méthadone C_{min} ND Méthadone C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Les patients sous méthadone initiant un traitement par névirapine doivent être surveillés afin de déceler l'apparition d'un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
Produits à **base de plantes**		
Millepertuis	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à la névirapine (voir rubrique 4.3). Si un patient est déjà traité par du millepertuis, il faut vérifier les concentrations sériques de névirapine et si possible la charge virale et arrêter le millepertuis. Suite à l'arrêt du millepertuis, les concentrations de névirapine peuvent augmenter. Une adaptation posologique de névirapine peut être nécessaire. L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'interruption du traitement par le millepertuis.

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

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser les contraceptifs hormonaux comme seul moyen de contraception, étant donné que la névirapine peut réduire les concentrations plasmatiques des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.4 et 4.5).

Grossesse

Les données actuellement disponibles concernant les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité foeto/néonatale ou entraînant des malformations. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors d'études sur la reproduction menées chez la rate et la lapine (voir rubrique 5.3). Des précautions doivent être prises lors de la prescription de la névirapine chez la femme enceinte (voir rubrique 4.4). L'hépatotoxicité est plus fréquente chez les femmes avec un nombre de cellules CD4 au-dessus de 250 cellules/mm³ et une charge virale ARN VIH-1 détectable (50 copies/ml ou plus) et doit être prise en considération lors de la prise de décision thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Allaitement

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

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission du virus. Les bénéfices de l'allaitement ne peuvent être considérés comme supérieurs aux risques encourus que dans certaines circonstances. Les recommandations officielles les plus récentes de traitement (par exemple celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet.

Fertilité

Lors d'études de toxicologie reproductive, une altération de la fécondité a été observée chez le rat.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Cependant, il doit être indiqué aux patients que des effets indésirables, tels que de la fatigue, peuvent survenir pendant le traitement par névirapine. La prudence est donc recommandée et les patients doivent être informés que s'ils éprouvent ces symptômes, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses comme conduire des véhicules ou faire fonctionner des machines.

4.8 Effets indésirables

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

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

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

Les fréquences de survenue sont définies par la classification suivante : très fréquent (³ 1/10); fréquent (1/100 à 1/10); peu fréquent (1/1000 à 1/100); rare (1/10 0000 à 1/1000); très rare (< 1/10 0000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Granulocytopénies* (rapportées plus fréquemment chez les enfants)

Peu fréquent : anémie

Troubles du système immunitaire

Fréquent : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angiœdème, urticaire)

Peu fréquent : réaction anaphylactique**

Rare : réaction cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques

Affections du système nerveux *Fréquent* : maux de tête

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées

Troubles hépatobiliaires

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

Peu fréquent : jaunisse

Rare : hépatite fulminante (peut être fatale)

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Très fréquent : éruption cutanée (12.5 %)

Très rare : réactions cutanées sévères syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, angioedème, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgie, myalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fièvre, fatigue

Investigations

Fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'alanine aminotransférase ; augmentation des transaminases ; augmentation de l'aspartate aminotransférase ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation des enzymes hépatiques ; hypertransaminasémie)

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

*	Dans une étude au cours de laquelle la majorité de ces effets indésirables (n=28) a été rapportée, l'incidence des cas de granulocytopénies a été plus importante chez les patients sous placebo (3,3 %) que chez les patients sous névirapine (2,5 %).
**	Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation, mais n'a pas été observé au cours d'essais cliniques contrôlés et randomisés. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à la névirapine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n=2 718).
***	Cet effet indésirable a été observé au cours d'essais cliniques lors de la coadministration de ténofovir/emtricitabine.

Description de certains effets indésirables particuliers

Le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse graisseuse corporelle (lipodystrophie) chez les patients séropositifs pour le VIH et, notamment, à la perte de la graisse sous-cutanée périphérique et du visage, l'augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, l'hypertrophie des seins et l'accumulation de la graisse dorsocervicale (« bosse de bison »).

Le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à des anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Les manifestations les plus fréquentes de la toxicité de la névirapine sont les éruptions cutanées, avec des éruptions cutanées imputées à la névirapine chez 12,5 % des patients sous traitement par association d'antirétroviraux lors d'études contrôlées.

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

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

Maladies du foie et des voies biliaires

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

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique chez 361 enfants dont la majorité recevait un traitement associant zidovudine et/ou didanosine, les effets indésirables liés à l'administration de la névirapine et rapportés le plus fréquemment ont été comparables aux effets indésirables observés chez les adultes. Des cas de granulocytopénie ont été observés plus fréquemment chez l'enfant. Au cours d'une étude clinique en ouvert (ACTG 180), des cas de granulocytopénie considérés comme liés au traitement ont été observés chez 5/37 patients (13,5 %). Lors d'une étude menée en double aveugle contrôlée versus placebo, la fréquence des cas de granulocytopénie graves considérés comme liés au traitement était de 5/305 (1,6 %).

Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de transition de Stevens-Johnson à la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez les enfants.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu de la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à la névirapine ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Des patients ont eu un œdème, un érythème noueux, la fatigue, la fièvre, des maux de tête, l'insomnie, des nausées, des infiltrats pulmonaires, une éruption cutanée, le vertige, des vomissements, une augmentation des transaminases et une perte de poids. Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement.

Enfants

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Efficacité clinique

Des études cliniques sur la névirapine ont indiqué une diminution de l'ARN VIH plasmatique et une augmentation du taux de CD4 lorsqu'elle est co-administrée avec d'autres analogues nucléosidiques, un inhibiteur de la protétase, ou les deux.

Lors d'une étude randomisée, en ouvert et multicentrique chez des patients n'ayant pas précédemment reçu d'antirétroviraux, 220 patients ont reçu 400 mg de névirapine une fois par jour, 387 patients ont reçu 200 mg de névirapine deux fois par jour, 400 patients ont reçu de l'éfavirenz une fois par jour et 209 patients ont reçu de l'éfavirenz et de la névirapine, tous en association avec de la lamivudine et de la stavudine, pendant 48 semaines. L'échec du traitement (le critère principal) a été atteint par 43,7 % des patients ayant reçu de la névirapine une fois par jour, 43,7 % des patients ayant reçu de la névirapine deux fois par jour, 37,8 % des patients ayant reçu de l'efavirenz et 53,1 % des patients ayant reçu les deux médicaments. Les traitements antirétroviraux à la névirapine ou à l'éfavirenz furent considérés comme d'une efficacité similaire, mais les effets indésirables des schémas posologiques contenant les deux médicaments furent différents.

Une étude randomisée, en ouvert et multicentrique chez des patients traités par deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et au moins un inhinibiteur de la protéase, et chez qui la suppression virale a été atteinte, a remplacé l'inhibiteur de la protéase par de la névirapine (155 patients), de l'éfavirenz (156) ou de l'abacavir (149). La probabilité d'atteindre le critère principal de l'étude (le décès, la progression vers le SIDA, ou une augmentation des charges virales d'ARN supérieure à 200 copies/ml) au bout de 12 mois était de 10 % dans le groupe traité par névirapine, 6 % dans le groupe traité par éfavirenz et 13 % dans le groupe traité par abacavir. Moins de patients dans le groupe abacavir (6 %) que dans le groupe névirapine (17 %) ou éfavirenz (17 %) ont arrêté le traitement de l'étude à cause d'événements indésirables.

Pharmacorésistance

Les mutations de résistance les plus fréquentes sélectionnées pour la névirapine sont Y181C, K103N et G190A. Toutes ces mutations causent une résistance de niveau élevé à la névirapine. Les patients chez qui le traitement antirétroviral contenant de la névirapine échoue peuvent également développer une résistance croisée à l'éfavirenz et à la délavirdine (http://hivdb.stanford.edu). De même, les patients chez qui le traitement contenant de l'éfavirenz ou de la délavirdine échoue avaient généralement un virus présentant une résistance croisée à la névirapine. Si le traitement échoué est poursuivi, d'autres mutations de résistance continueront à se développer.

Une résistance de niveau élevé à la névirapine peut apparaitre après une dose unique en monothérapie, comme il a été démontré par une prévalence élevée des mutations de résistance suite à l'administration de la névirapine pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Lors de l'interruption d'un traitement efficace par antirétroviraux contenant de la névirapine, la persistance prolongée de la névirapine dans le corps peut conduire à une importante résistance à la névirapine. Cela pourrait compromettre l'efficacité des traitements INNTI futurs (voir rubrique 4.4).

Transmission périnatale

Une étude a évalué l'efficacité de la névirapine à prévenir la transmission de l'infection par le VIH-1 de la mère à l'enfant. Au cours de ces essais, les mères ont reçu uniquement les traitements anti-rétroviraux étudiés. Des couples mère-enfant étaient randomisés pour recevoir de la névirapine par voie orale (mère : 200 mg au déclenchement du travail ; enfant : dose de 2 mg/kg dans les 72 heures suivant la naissance), ou de la zidovudine selon un schéma thérapeutique ultra-court par voie orale (mère : 600 mg de zidovudine au déclenchement du travail puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement, enfant : 4 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours). Le taux d'infection par le VIH-1 chez l'enfant à 14-16 semaines était de 13,1 % (n = 310) dans le groupe névirapine versus 25,1 % (n = 308) dans le groupe de traitement ultra-court par zidovudine (p = 0,00063).

Une étude portant sur 123 femmes qui avaient reçu une dose unique de névirapine pour la prévention de la transmission materno-foetale et qui ont ensuite été traitées par la névirapine en association avec d'autres traitements antirétroviraux a indiqué qu'une seule dose unique de névirapine réduisait l'efficacité de la prise de névirapine au sein d'une combinaison de traitements antirétroviraux par la suite.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour Névirapine, comprimés pour suspension buvable.

Absorption : La névirapine est rapidement absorbée (> 90%) après l'administration orale.

Suite à l'administration d'une dose unique de Névimune Junior de 2 comprimés (200 mg de névirapine) chez des volontaires sains adultes, la valeur moyenne (± ÉT) de la C_{max} de la névirapine s'élevait à 2584 ng/ml (± 477 ng/ml), et la valeur correspondante de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration par rapport au temps s'élevait à 115 483 ng.h/ml (± 17745 ng.h/ml). La valeur moyenne (± ÉT) du T_{max} de la névirapine était de 3,55 (± 4,80) heures.

Des données signalées dans la littérature portant sur 20 patients infectés par le VIH indiquent une C_{max} moyenne à l'état d'équilibre de 5,74 µg/ml et une C_{min} de 3,73 µg/ml avec une ASC moyenne de 109,0 µg.h/ml chez les patients prenant la névirapine 200 mg deux fois par jour.

L'efficacité à long terme du traitement semble vraisemblablement liée à des concentrations résiduelles de névirapine supérieures à 3,5 µg/ml chez les patients.

Distribution : La névirapine est lipophile ; le volume de distribution est de 1,21 l/kg. La névirapine est liée au plasma à environ 60 %. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination : La névirapine est fortement biotransformée par le métabolisme du cytochrome P450 (oxydatif) en plusieurs métabolites hydroxylés. Le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P450,et d'autres isoenzymes peuvent jouer un rôle accessoire. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination avec plus de 80% d'élimination urinaire sous forme de glycuroconjugés des métabolites hydroxylés. Seulement une petite fraction (< 5 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (représentant < 3 % de la dose totale).

La névirapine est une inductrice des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450. Après une dose unique, la demi-vie de la névirapine est d'environ 45 heures, puis est réduite à environ 25–30 heures suite à l'administration de doses multiples pendant 2-4 semaines, la névirapine induisant son propre métabolisme.

Populations particulières

Atteinte de la fonction rénale : L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la névirapine. Chez les patients ayant une clairance à la créatinine ≥ 20 ml/min, une adaptation posologique de névirapine n'est pas nécessaire. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale avec dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite. Une accumulation des métabolites hydroxy de la névirapine dans le plasma a également été observée. Une dose additionnelle de 200 mg de névirapine après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine.

Atteinte de la fonction hépatique : L'élimination de la névirapine et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifiée chez les patients souffrant d'une fibrose du foie légère à sévère. Cependant, chez quelques patients atteints d'une fibrose hépatique les concentrations minimales de la névirapine peuvent être 2 fois plus élevées que les concentrations minimales moyennes habituelles. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

5.3 Données de sécurité préclinique :

Les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'espèce humaine autres que ceux observés lors d'essais cliniques basés sur les études classiques de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à doses réitérées et de génotoxicité. Lors d'études de toxicologie reproductive, une altération de la fécondité a été observée chez le rat. Les études de carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, acésulfame potassium, povidone, dioxyde de silice colloïdal, menthe, ananas et stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

Veuillez vous référer à l'emballage extérieur pour la date d'expiration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) blanche opaque avec un bouchon sécurité-enfant. Flacon contenant 30 comprimés ou 60 comprimés .

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Mélangez un comprimé pour suspension buvable de névirapine avec de l'eau avant de le prendre.

1. Mettre le comprimé dans un récipient et ajouter une cuillère (5 ml) d'eau par comprimé.
2. Secouez le récipient jusqu'à ce que les comprimés soient dissous.
3. Buvez la mixture immédiatement après l'avoir mélangée.
4. Buvez bien la mixture en entier.
5. Rincez le récipient avec un peu plus d'eau et buvez son contenu pour vous assurer que vous ayez pris la dose en entier.
6. Ne mâchez ni n'avalez les comprimés pour suspension buvable de névirapine sans les dissoudre. Les comprimés ne se dissolvent pas rapidement dans la bouche.

NE PAS MÉLANGER NÉVIRAPINE, COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE AVEC TOUT AUTRE LIQUIDE QUE DE L'EAU

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

AUROBINDO

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No. : 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Inde

8 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: Mars 2018

NDC 65862-498-30 (30's)

NDC 65862-498-60 (60's)

Médicament délivré uniquement sur ordonnance

NAFDAC Immatriculation. N° : B4-0499

Tanzanie Immatriculation. N° : TZ 15 H 0166

P15XXXXX

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets de la névirapine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. La névirapine peut provoquer de la fatigue. Si le patient sent que son aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée, il ne doit ni conduire ni utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains des composants de Névirapine, comprimés pour solution buvable

Névirapine, comprimés pour suspension buvable contient du lactose. Si un médecin vous a informé que votre enfant était intolérant à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de donner ce médicament à votre enfant.

Névirapine, comprimés pour solution buvable contient de l'aspartame, qui peut se transformer en phénylalanine, ce qui peut être nocif pour les enfants atteints de phénylcétonurie.

3. COMMENT PRENDRE NÉVIRAPINE, COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE

Administrez toujours ce médicament exactement comme indiqué dans cette notice ou comme votre médecin vous l'a prescrit. Consultez votre médecin en cas de doute.

Votre enfant ne doit pas prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable seul. Votre enfant doit le prendre avec au moins deux autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés au cas de votre enfant.

Ne donnez Névirapine, comprimés pour suspension buvable que par la bouche. Votre enfant peut prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable avec des aliments ou entre les repas.

Posologie

La dose de névirapine adaptée à l'enfant est calculée en fonction de son poids corporel. Névirapine, comprimés pour suspension buvable est destiné aux enfants pesant moins de 25 kg. Pour les enfants pesant plus de 25 kg, d'autres produits contenant des quantités de névirapine plus importantes sont disponibles.

À l'instauration du traitement, administrez la dose une fois par jour, généralement pendant deux semaines. C'est ce qu'on appelle la « dose d'initiation ». Si votre enfant présente une éruption cutanée pendant cette période, n'augmentez pas la dose mais consultez votre médecin. La période d'initiation de 2 semaines permet de réduire le risque d'éruption cutanée.

Si tout se passe bien, votre médecin vous demandera alors d'administrer la dose deux fois par jour pour continuer le traitement.

Les doses d'initiation et d'entretien recommandées sont indiquées ci-dessous.

Poids de l'enfant	Dose « d'initiation » (généralement pendant 2 semaines)	Dose pour continuer le traitement
3 à 5,9 kg	1 comprimé une fois par jour	1 comprimé deux fois par jour
6 à 9,9 kg	1 comprimé et demi une fois par jour	1 comprimé et demi deux fois par jour
10 à 13,9 kg	2 comprimés une fois par jour	2 comprimés deux fois par jour
14 à 19,9 kg	2 comprimés et demi une fois par jour	2 comprimés et demi deux fois par jour
20 à 24,9 kg	3 comprimés une fois par jour	3 comprimés deux fois par jour

Votre médecin vérifiera si votre enfant présente des effets indésirables tels que des éruptions cutanées et des problèmes hépatiques. Votre médecin pourra décider d'interrompre le traitement par Névirapine, comprimés pour suspension buvable si nécessaire. Il pourra ensuite décider de reprendre le traitement par névirapine à une dose plus faible.

Pour les patients suivant un traitement par dialyse rénale, le médecin pour ajuster la posologie de Névirapine, comprimés pour suspension buvable car la dialyse élimine la névirapine du sang.

Votre enfant devra continuer à prendre Névirapine, comprimés pour solution buvable tant que votre médecin lui prescrira ce traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin. Demandez à votre enfant d'avaler Névirapine, comprimés pour suspension buvable avec de l'eau. Si votre enfant ne peut pas avaler le comprimé, vous pouvez mélanger le comprimé dans une petite quantité d'eau comme indiqué ci-dessous.

- Avec des mains sèches, placez la dose recommandée dans un biberon (ou verre pour enfant) propre.
- Ajoutez une petite quantité d'eau de boisson propre dans le biberon. La quantité d'eau dépend de la quantité nécessaire pour mélanger la dose correctement (voir tableau ci-dessous) et de la quantité que votre enfant peut boire.

Dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable recommandée pour votre enfant	Quantité d'eau de boisson propre à utiliser pour dissoudre la dose
1 comprimé ou 1 comprimé et demi	10 ml (environ 2 cuillères à café)
2 comprimés ou 2 comprimés et demi	15ml (environ 3 cuillères à café)
3 comprimés	20ml (environ 4 cuillères à café)

- Mélangez ou secouez le contenu du biberon afin de dissoudre les comprimés dans l'eau complètement.
- L'enfant doit boire la totalité de la mixture.

Si votre enfant prend une dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable plus importante que celle indiquée pour l'enfant

Votre enfant ne doit pas prendre de dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable plus importante que celle prescrite par votre médecin. Il y a très peu d'informations disponibles sur les effets du surdosage de névirapine. Contacter votre médecin si votre enfant prend une dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable plus importante que celle indiquée pour l'enfant.

Si votre enfant a manqué une dose de Névirapine, comprimés pour suspension buvable

Essayez de ne pas oublier de donner une dose. Si vous vous apercevez de l'oubli dans les 8 heures, donnez la dose suivante à votre enfant dès que possible. Si plus de 8 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle la dose était prévue, ne lui donnez pas la dose omise et donnez-lui la dose suivante à l'heure habituelle.

Si votre enfant arrête de prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable

Il est important d'administrer les médicaments anti-VIH, y compris Névirapine, comprimés pour suspension buvable, de manière régulière et à la bonne heure afin :

- de s'assurer que l'association de médicaments antiviraux reçue soit aussi efficace que possible.
- de réduire le risque que le VIH ne devienne résistant aux médicaments antirétroviraux que prend votre enfant.

Il est important que votre enfant continue à prendre Névirapine, comprimés pour suspension buvable de la manière indiquée, à moins que votre médecin ne décide d'arrêter le traitement.

Si le traitement de votre enfant par la Suspension buvable de névirapine a été interrompu pendant plus de sept jours, votre médecin vous demandera de le reprendre en recommençant par une période d'initiation avant de revenir à deux prises par jour.

Si vous avez des questions concernant votre traitement, posez-les à votre médecin.

4. EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Les effets indésirables les plus importants de la névirapine sont des réactions cutanées sévères et potentiellement mortelles et des dommages hépatiques graves. Ces réactions surviennent principalement au cours des 18 premières semaines du traitement par névirapine. Votre médecin surveillera étroitement votre enfant pendant cette période importante.

Si votre enfant a une éruption cutanée, prévenez votre médecin immédiatement.

Si elles surviennent, les éruptions cutanées sont le plus souvent d'intensité légère à modérée. Toutefois, chez certains patients, l'éruption cutanée, qui se manifeste par la formation de cloques sur la peau, peut être grave (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et des cas mortels ont été rapportés. La plupart des éruptions sévères et légères à modérées surviennent au cours des 6 premières semaines de traitement.

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

Effets indésirables très fréquents (chez au moins 1 patient sur 10 traités)

- éruption cutanée

Effets indésirables fréquents (chez jusqu'à 1 patient sur 10 traités)

- diminution du nombre de globules blancs (granulocytopénie) est plus fréquente chez les enfants
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- maux de tête
- maux de coeur (nausées)
- vomissements
- douleurs abdominales (ventre)
- pertes fécales (diarrhée)
- inflammations du foie (hépatite)
- fatigue
- fièvre
- tests de la fonction hépatique anormaux

Effets indésirables peu fréquents (chez jusqu'à 1 patient sur 100 traités)

- réaction allergique avec éruption cutanée, gonflement du visage, difficultés respiratoires (bronchospasme) ou choc anaphylactique
- diminution du nombre de globules rouges (anémie) - plus fréquente chez les enfants
- un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- éruptions cutanées sévères et potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)
- urticaire
- accumulation de fluides sous la peau et enflure (angioœdème)
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- diminution de la phosphorémie
- augmentation de la tension artérielle

Effets indésirables rares (chez jusqu'à 1 patient sur 1000 traités)

- inflammation soudaine et intense du foie (hépatite fulminante)
- réaction cutanée avec symptômes qui agissent dans tout l'organisme (réaction cutanée avec éosinophilie et symptômes généraux)

Une association de traitements antirétroviraux peut provoquer des modifications de la forme corporelle en raison de changements dans la répartition des graisses. Ceux-ci peuvent inclure un amaigrissement des jambes, des bras et du visage, une augmentation de la graisse dans l'abdomen (ventre) et dans les autres organes internes, une augmentation des seins et des dépôts graisseux au niveau de la nuque (« bosse de bison »). La cause et les effets à long terme de ces changements ne sont pas connus. Les associations de traitements antirétroviraux peuvent également entraîner une augmentation des taux d'acide lactique et de sucre dans le sang, une résistance à l'insuline et une hyperlipidémie.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés lors de la co-administration de la névirapine avec d'autres médicaments antirétroviraux :

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

Ces effets indésirables sont associés d'autres agents antirétroviraux et il est peu probable que la névirapine en soit la cause.

Comme pour tout symptôme cutané, informez votre médecin de tout effet indésirable.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER NÉVIRAPINE, COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C et tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Névirapine, comprimés pour suspension buvable après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP. La date d'expiration se réfère au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Si vous remarquez tout effet indésirable à l'utilisation de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement via internet à l'adresse e-mail suivante : pharmacovigilance@aurobindo.com".