

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrVIRAMUNE®
(névirapine)
Comprimés à libération immédiate
200 mg**

**PrVIRAMUNE® XR
(névirapine)
Comprimés à libération prolongée
400 mg**

AGENT ANTIRÉTROVIRAL

**INHIBITEUR NON NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE
EXERÇANT UNE ACTION SUR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE
DE TYPE 1 (VIH-1)**

**Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington, Ontario
L7L 5H4**

**Date de révision :
18 novembre 2013**

Numéro de contrôle : 167894

À l'usage de BICL seulement : CCDS # 0199-17

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	39
SURDOSAGE.....	42
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	42
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	45
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	47
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	47
ÉTUDES CLINIQUES	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	56
TOXICOLOGIE	62
RÉFÉRENCES	63
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	67

Pr **Viramune**[®]
Comprimés de névirapine à libération immédiate
Pr **Viramune**[®] **XR**
Comprimés de névirapine à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à libération immédiate à 200 mg	lactose
	Comprimé à libération prolongée à 400 mg	lactose <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (névirapine) est indiqué comme médicament de remplacement :

- dans le traitement de l'infection par VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux.

La décision d'utiliser VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR doit tenir compte de sa toxicité hépatique et cutanée, qui peut être mortelle, surtout chez les patients qui présentent un nombre élevé de lymphocytes CD4 et chez les femmes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique et Réactions cutanées**). Les essais cliniques n'ont pas établi l'équivalence de la névirapine avec les inhibiteurs de la protéase ni avec les autres INNTI.

En raison de l'hépatotoxicité grave et menaçant la vie observée dans le cadre d'études contrôlées et non contrôlées, un traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être instauré chez les femmes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est supérieure à 250 cellules/mm³ ou chez les hommes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est supérieure à 400 cellules/mm³, sauf si le bienfait d'un tel traitement l'emporte sur le risque.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Des études cliniques sur VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si les sujets âgés répondent différemment au médicament que les sujets plus jeunes. En général, la dose devrait être choisie avec précaution pour le patient âgé, en raison de la fréquence plus élevée de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite et de maladie ou médicaments concomitants.

Enfants (< 15 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR chez les enfants infectés par le VIH-1 et âgés de moins de 15 ans n'ont pas été déterminées. La névirapine est métabolisée plus rapidement chez les enfants que chez les adultes.

CONTRE-INDICATIONS

- VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (névirapine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité significative sur le plan clinique à l'un ou l'autre de ses composants. Pour une liste complète, consulter les sections **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.
- VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être administré aux patients ayant un trouble hépatique grave ou chez lesquels le SGOT ou le SGPT avant le traitement est > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être administré de nouveau aux patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'une éruption cutanée grave, d'une éruption cutanée accompagnée de symptômes constitutionnels, de réactions d'hypersensibilité ou d'hépatite clinique due à la névirapine.
- VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être administré de nouveau aux patients dont le SGOT ou le SGPT était > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pendant le traitement par névirapine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique et Réactions cutanées**).
- VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être administré aux patients présentant des formes héréditaires rares d'intolérance au galactose, p. ex, galactosémie, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose.
- Les herbes médicinales à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées pendant le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR en raison du risque de diminutions possiblement significatives des concentrations plasmatiques et d'une diminution des effets cliniques de la névirapine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être instauré chez des femmes adultes, y compris des femmes enceintes, dont la numération des lymphocytes CD4+ est > 250 cellules/mm³ ni chez les hommes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est > 400 cellules/mm³, sauf si les avantages l'emportent sur les risques. Une hépatotoxicité grave, menaçant la vie et, dans certains cas, mortelle, notamment au cours des 18 premières semaines de traitement, a été observée chez des patients recevant VIRAMUNE. Les femmes et les patients dont la numération des lymphocytes CD4 est plus élevée courent un risque plus élevé de manifestations indésirables hépatiques (voir les sections Généralités et Hépatique/Biliaire/Pancréatique ci-dessous).

Des réactions cutanées graves et menaçant la vie, y compris des décès, ont été rapportées avec l'administration de VIRAMUNE. Ces réactions sont survenues le plus souvent au cours des 6 premières semaines de traitement. Ces réactions comprenaient des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et une réaction d'hypersensibilité caractérisée par une éruption cutanée, des constatations générales et des troubles organiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament). Une surveillance étroite devrait être exercée au cours des 18 premières semaines de traitement. L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR doit être interrompue de façon permanente chez les patients présentant des signes ou symptômes d'éruptions cutanées graves ou des réactions d'hypersensibilité (y compris, mais n'étant pas limitées à l'éruption grave ou accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, et/ou hépatite, éosinophilie, granulocytopenie, lymphadénopathie et trouble rénal); les patients doivent alors consulter un médecin sans tarder (voir les lignes directrices sous la rubrique GESTION DES ÉRUPTIONS CUTANÉES, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Généralités

Les femmes et les patients chez qui le nombre des lymphocytes CD4 est plus élevé courent un plus grand risque de manifestations hépatiques indésirables. Les 18 premières semaines de traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (névirapine) sont une période cruciale qui exige une surveillance étroite des patients pour déceler l'apparition de réactions cutanées et hépatiques potentiellement mortelles. La fréquence optimale de surveillance au cours de cette période n'a pas été établie. Toutefois, il est peut-être prudent d'assurer une surveillance clinique et d'effectuer des épreuves de laboratoire plus souvent qu'une fois par mois, par exemple, des tests de la fonction hépatique au début, avant l'augmentation de la

¹ Selon la « reconsidération de la décision finale » datée du 1^{er} juin 2009.

dose et deux semaines après l'augmentation de la dose. Après la période initiale de 18 semaines, une surveillance clinique et des épreuves de laboratoire fréquentes devraient se poursuivre pendant tout le traitement. Le plus grand risque de manifestations hépatiques et de réactions cutanées se produit au cours des 6 premières semaines de traitement. Toutefois, le risque de manifestations hépatiques se maintient après cette période, et on doit continuer le suivi à intervalles réguliers.

Un virus résistant se manifeste rapidement et uniformément lorsque VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est administré en monothérapie. Par conséquent, VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait toujours être administré en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1.

Avant d'interrompre tout traitement antirétroviral à base de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, la demi-vie prolongée de la névirapine devrait être considérée; si l'administration d'antirétroviraux dont la demi-vie est plus courte que celle de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est interrompue en même temps, des concentrations plasmatiques moins élevées de la névirapine pourraient persister pendant une semaine ou plus et le virus pourrait devenir résistant.

Avant d'administrer VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR dans le cadre d'un traitement antirétroviral d'association, il est important de lire tous les renseignements relatifs à chaque produit utilisé dans le traitement.

Les patients qui prennent VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ou suivent un traitement antirétroviral peuvent continuer de présenter des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par VIH; par conséquent, ils doivent continuer de se faire suivre de près par des médecins qui ont l'expérience du traitement des maladies associées au VIH. On n'a pas constaté que VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR pouvait réduire le risque de transmission horizontale du VIH-1.

Il faut aviser les patients qu'ils pourraient, à l'occasion, apercevoir des résidus mous de VIRAMUNE XR dans leurs selles. Ces résidus pourraient parfois avoir l'apparence de comprimés intacts. Il n'a pas été démontré si ces résidus affectent la réponse au médicament ou sa concentration.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Une hépatotoxicité grave, menaçant la vie et, dans certains cas, mortelle, notamment une hépatite fulminante et cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique, a été rapportée chez des patients recevant VIRAMUNE. Dans certains cas, les patients ont présenté des signes prodromiques non spécifiques ou des symptômes d'hépatite lesquels ont évolué en insuffisance hépatique. Ces manifestations sont souvent associées à une éruption cutanée. Les femmes et les patients chez qui le nombre des lymphocytes CD4 est plus élevé au début du traitement courent un plus grand risque de manifestations hépatiques indésirables. En raison de l'hépatotoxicité grave et menaçant la vie observée dans le cadre d'études contrôlées et non contrôlées, un traitement par VIRAMUNE ne devrait pas être

instauré chez les femmes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est supérieure à 250 cellules/mm³, y compris les femmes enceintes recevant un traitement chronique pour l'infection par le VIH, ou chez les hommes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est supérieure à 400 cellules/mm³, sauf si le bienfait d'un tel traitement l'emporte sur le risque. Dans certains cas, le dommage hépatique continue en dépit de l'arrêt du traitement. Les patients qui présentent des signes ou symptômes d'hépatite, de réactions cutanées graves ou d'hypersensibilité doivent cesser de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et obtenir immédiatement une évaluation médicale. Si des réactions hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité graves se manifestent, le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être repris.

Dans les études cliniques, le risque de manifestations hépatiques, peu importe la gravité, a été plus grand au cours des 6 premières semaines de traitement. Le risque a continué d'être plus grand dans les groupes recevant VIRAMUNE en comparaison avec les groupes témoins au cours des 18 semaines de traitement. Toutefois, les manifestations hépatiques peuvent se produire en tout temps au cours du traitement. Dans certains cas, les patients ont présenté des signes ou des symptômes prodromiques non spécifiques de fatigue, malaise, anorexie, nausée, jaunisse, sensibilité hépatique ou hépatomégalie, avec ou sans concentrations sériques initialement anormales de transaminase. Certaines de ces manifestations ont évolué en insuffisance hépatique avec une augmentation de la transaminase avec ou sans hyperbilirubinémie, un temps de céphaline prolongé ou éosinophilie. Certaines de ces manifestations hépatiques étaient accompagnées d'une éruption cutanée et de fièvre. Les patients ayant des signes ou des symptômes d'hépatite doivent être avisés d'abandonner le traitement par VIRAMUNE et d'obtenir une évaluation médicale immédiatement, laquelle devrait inclure des tests de la fonction hépatique.

De rares cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des réactions cutanées et/ou hépatiques associées à l'utilisation de VIRAMUNE.

Une augmentation des concentrations de SGOT ou de SGPT et/ou une infection concomitante par l'hépatite B ou C au début du traitement antirétroviral sont associées à un plus grand risque de manifestations indésirables hépatiques.

Dans une analyse rétrospective d'études cliniques regroupées menées avec les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate, les femmes couraient un risque trois fois plus élevé que les hommes en ce qui concerne les manifestations hépatiques symptomatiques, souvent associées à une éruption cutanée (5,8 % par rapport à 2,2 %), et les patients dont les numérations des lymphocytes CD4 étaient plus élevées au début du traitement par VIRAMUNE couraient un risque plus élevé de manifestations hépatiques symptomatiques avec la prise de VIRAMUNE. Les femmes dont les numérations des lymphocytes CD4 étaient de > 250 cellules/mm³ couraient un risque 12 fois plus grand de manifestations hépatiques symptomatiques en comparaison avec les femmes dont les numérations des lymphocytes CD4 étaient de < 250 cellules/mm³ (11,0 % par rapport à 0,9 %). Un risque accru a été observé chez les hommes ayant des numérations des

lymphocytes CD4 > 400 cellules/mm³ (6,3 % par rapport à 2,3 % pour les hommes ayant des numérations des lymphocytes CD4 < 400 cellules/mm³).

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être administré aux patients atteints d'une dysfonction hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Selon les résultats pharmacocinétiques d'une dose unique, il faut user de prudence lorsque VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est administré aux patients atteints d'une dysfonction hépatique modérée. VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est largement métabolisé par le foie, et les métabolites de la névirapine sont largement éliminés par les reins. Des concentrations accrues de névirapine et une accumulation de névirapine peuvent être observées chez des patients souffrant d'une maladie hépatique grave.

GESTION DES MANIFESTATIONS HÉPATIQUES AVEC VIRAMUNE OU VIRAMUNE XR *

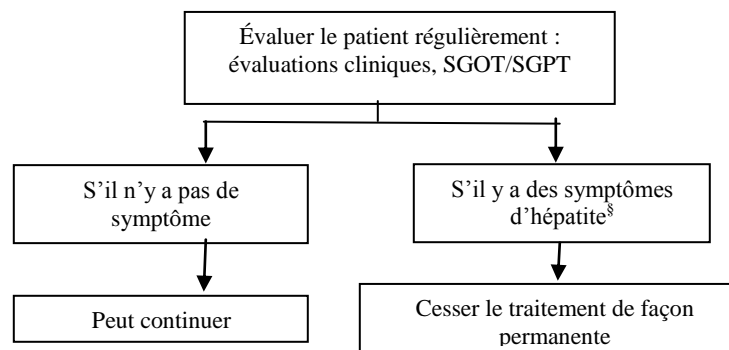
Facteurs de risque des manifestations hépatiques symptomatiques

- Augmentation des concentrations de SGOT ou de SGPT avant le traitement
- Infection concomitante par le VHB et/ou VHC[‡]
- Numération des lymphocytes CD4 plus élevée au début du traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR
- Sexe féminin
- **Les femmes dont les numérations des lymphocytes CD4+ sont > 250 cellules/mm³, y compris les femmes enceintes recevant un traitement chronique pour une infection par VIH, sont considérées comme courant un risque plus élevé d'hépatotoxicité, y compris des manifestations mortelles.**

Traitement du patient

- Conseiller aux patients d'interrompre le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et d'obtenir une évaluation médicale immédiatement si des signes et des symptômes d'hépatite[§], de réactions cutanées graves ou une hypersensibilité se produisent.
- Une surveillance clinique et en laboratoire fréquente est essentielle surtout au cours des 18 premières semaines de traitement – il faut être encore plus vigilant au cours des 6 premières semaines.
- Les évaluations de départ doivent inclure des tests de la fonction hépatique et une évaluation du VHB/VHC.
- En cas de symptômes hépatiques :
 - Interrompre le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR de façon permanente;
 - Envisager l'arrêt de toutes les hépatotoxines possibles, y compris les agents antirétroviraux concomitants;
 - Chercher d'autres causes, y compris l'infection concomitante par le VHB/VHC, la consommation d'alcool et les médicaments concomitants;
 - Continuer de surveiller le patient jusqu'à la disparition des symptômes.
- Dans certains cas, le dommage hépatique continue en dépit de l'interruption du traitement.

Gestion des manifestations hépatiques



Autre information importante

- La période de pré-inclusion de 14 jours avec l'administration de 200 mg une fois par jour de VIRAMUNE doit être suivie de manière stricte^{||}
- VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être utilisé comme prophylaxie post-exposition multidoses. Une hépatotoxicité grave, y compris l'insuffisance hépatique, s'est produite dans ce cas

* Les manifestations hépatiques comprennent l'hépatite symptomatique et/ou SGOT/SGPT > 5 fois la LSN.

‡ Facteurs de risque associés à des schémas posologiques avec et sans VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

§ Les signes et symptômes d'hépatite peuvent comprendre l'anorexie, les malaises, la jaunisse, les nausées/vomissements, la bilirubinémie, les selles décolorées, l'hépatomégalie et la sensibilité hépatique. D'autres symptômes constitutionnels peuvent inclure fièvre, arthralgie, fatigue et d'autres malaises organiques généralisés. La présence d'un ou de plusieurs de ces symptômes ou signes n'indique pas nécessairement l'hépatite. Le diagnostic devrait être basé sur un jugement équilibré.

|| Si le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR a été interrompu pendant > 7 jours, recommencer à administrer la dose de départ de 200 mg une fois par jour.

Une hépatotoxicité grave, menaçant la vie et, dans certains cas, mortelle, notamment une hépatite fulminante et cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique, a été observée chez des patients recevant VIRAMUNE. Dans certains cas, les patients ont présenté des signes prodromiques non spécifiques ou des symptômes d'hépatite lesquels ont évolué en insuffisance hépatique. Les patients ayant des signes ou des symptômes d'hépatite doivent être avisés d'abandonner le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et d'obtenir immédiatement une évaluation médicale.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves et menaçant la vie, y compris des décès, ont été rapportées avec l'administration de VIRAMUNE. Ces réactions sont survenues le plus souvent au cours des 6 premières semaines de traitement. Ces réactions comprenaient des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et une réaction d'hypersensibilité caractérisée par une éruption cutanée, des constatations générales et des troubles organiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament). Une surveillance étroite devrait être exercée au cours des 18 premières semaines de traitement. L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR doit être interrompue de façon permanente chez les patients présentant des signes ou symptômes d'éruptions cutanées graves ou des réactions d'hypersensibilité (y compris, mais n'étant pas limitées à l'éruption grave ou accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, et/ou hépatite, éosinophilie, granulocytopenie, lymphadénopathie et trouble rénal); les patients doivent alors consulter un médecin sans tarder (voir les lignes directrices sous la rubrique GESTION DES ÉRUPTIONS CUTANÉES, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Réactions cutanées et EFFETS INDÉSIRABLES, Peau et tissus sous-cutanés). L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne doit pas être reprise à la suite d'une éruption cutanée grave ou d'une réaction d'hypersensibilité (voir les lignes directrices sous la rubrique GESTION DES ÉRUPTIONS CUTANÉES). Parmi les facteurs de risques de réactions cutanées graves, notons le fait de ne pas commencer le traitement à la dose de 200 mg/jour pendant 14 jours (phase initiale) et le retard à interrompre le traitement par VIRAMUNE après l'apparition des symptômes initiaux.

Il a été démontré qu'une phase initiale de traitement par VIRAMUNE de 14 jours à la dose de 200 mg/jour pouvait réduire la fréquence des éruptions cutanées. Si une éruption cutanée se produit durant la phase initiale de traitement par comprimé à libération immédiate à 200 mg, il faut éviter d'augmenter la dose à 200 mg deux fois par jour avec le comprimé à libération immédiate ou à 400 mg par jour avec le comprimé à libération prolongée jusqu'à la disparition de l'éruption (voir les lignes directrices sous la rubrique **GESTION DES ÉRUPTIONS CUTANÉES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance des patients**). Il faut surveiller de près les patients en cas d'apparition d'une éruption cutanée isolée, quelle qu'en soit la gravité. Le risque de développement d'une résistance à VIRAMUNE est inconnu lorsque l'administration unique quotidienne de 200 mg est poursuivie pendant plus de 14 jours.

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués si on soupçonne que l'éruption cutanée est causée par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. Les patients dont les élévations du SGOT ou du SGPT sont associées à une éruption cutanée devraient cesser de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR de façon permanente.

De rares cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients présentant des réactions cutanées et/ou hépatiques associées à l'utilisation de VIRAMUNE.

Les femmes semblent courir un plus grand risque que les hommes d'avoir une éruption cutanée avec VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

Dans une étude clinique, l'emploi concomitant de la prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours du traitement par VIRAMUNE à libération immédiate) a été associé à une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'éruption cutanée au cours des 6 premières semaines de traitement par VIRAMUNE. Par conséquent, l'emploi de la prednisone pour éviter l'éruption cutanée associée à VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR n'est pas recommandé.

TRAITEMENT DES ÉRUPTIONS CUTANÉES SURVENANT AVEC VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR*

Traitement du patient

Il a été démontré que la dose initiale quotidienne de 200 mg recommandée pendant 14 jours, avant d'augmenter la dose de 200 mg à deux fois par jour avec le comprimé à libération immédiate ou à 400 mg par jour avec le comprimé à libération prolongée, réduisait la fréquence d'éruptions cutanées et ce schéma posologique doit être suivi à la lettre.

Ne pas augmenter la dose de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR en présence d'éruptions cutanées.

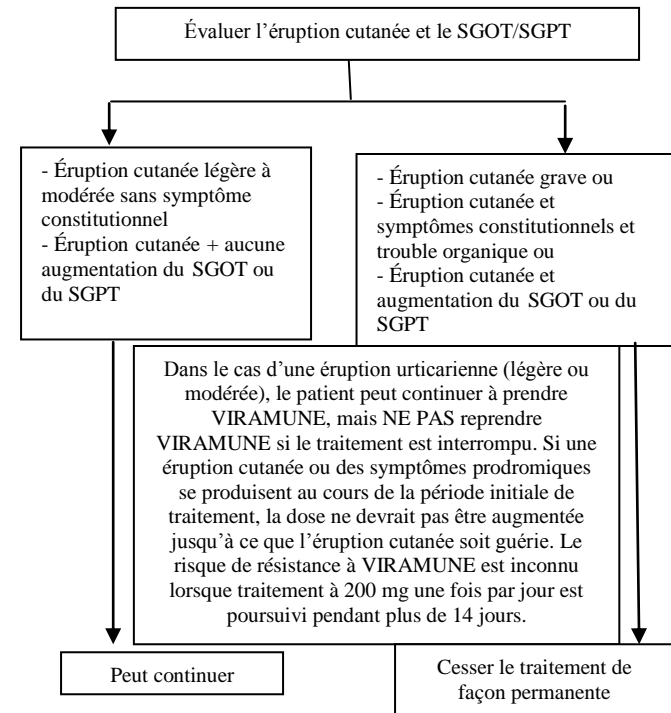
Si le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est interrompu pendant plus de 7 jours, recommencer avec la dose quotidienne de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours.

On suggère de ne pas recommencer simultanément le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et d'autres médicaments qui souvent causent une éruption cutanée.

La prednisone ne devrait pas être utilisée pour empêcher une éruption cutanée. L'administration de la prednisone au cours des 2 premières semaines de traitement par VIRAMUNE semble augmenter l'incidence d'éruption cutanée.

Les antihistaminiques ne semblent pas efficaces pour prévenir l'éruption cutanée causée par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

Algorithme du traitement de l'éruption cutanée



Définitions

- L'éruption cutanée légère ou modérée peut comprendre :
 - Érythème
 - Éruption cutanée érythémateuse ou maculopapuleuse diffuse
- L'éruption cutanée grave peut comprendre :
 - Éruption cutanée érythémateuse ou maculopapuleuse diffuse
 - Éruption cutanée avec desquamation humide

Définitions (suite)

- Éruption cutanée avec œdème de Quincke
- Réaction semblable à la maladie sérique
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique
- Urticaire : éruption prurigineuse avec zébrures (peuvent être légères, modérées ou graves)
- Symptômes constitutionnels : fièvre, ampoules, lésions orales érosives, conjonctivite, œdème facial, myalgie/arthralgie

*Des réactions cutanées graves, menaçant la vie, y compris des cas mortels, se sont produites chez les patients recevant VIRAMUNE. Ces réactions incluaient des cas graves de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par une éruption cutanée, des malaises constitutionnels et des troubles organiques. Les patients ayant des signes et symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité graves doivent cesser de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR aussitôt que possible.

Prophylaxie post-exposition

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR n'est pas recommandé comme prophylaxie post-exposition. Comme prophylaxie post-exposition, emploi non approuvé, une hépatotoxicité grave, y compris un cas d'insuffisance hépatique ayant demandé la transplantation, et une éruption cutanée grave, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées chez les sujets non infectés par le VIH recevant des doses multiples de VIRAMUNE en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Carcinogénèse et mutagenèse

Au cours d'études prolongées sur la carcinogénicité, l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez des souris a augmenté avec toutes les doses chez les mâles et avec deux des doses élevées chez les femelles. Chez les rats, une augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles avec toutes les doses et chez les femelles avec une dose élevée. L'exposition systémique (selon l'ASC) à toutes les doses dans les deux études chez des animaux était inférieure à celle mesurée chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

Lors d'essais sur la toxicologie génétique, la névirapine n'a démontré aucun signe d'activité mutagène lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* comportant des tests microbiens pour la mutation génique (test de Ames dans des souches *Salmonella* et *E. coli*), des tests de mutation génique sur les cellules de mammifères (HGPRT) de lignées cellulaires d'ovaires de hamster chinois (CHO), des tests cytogéniques sur une lignée cellulaire d'ovaires de hamsters chinois (CHO) et un test du micro-noyau de la moelle de souris par suite de l'administration orale. Lors d'études sur la toxicologie de reproduction, aucun signe de troubles de la fécondité n'a été observé chez des rates ayant reçu des doses permettant d'atteindre une exposition systémique, selon l'ASC, équivalant environ à celle observée par suite de l'administration d'une dose clinique de 400 mg/jour chez des humains.

Rénal

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est largement métabolisé par le foie, et les métabolites de la névirapine sont largement éliminés par les reins. Dans les cas de dysfonction rénale, une étude sur la dose unique laisse supposer que les patients dont la clairance de la créatinine est de ≥ 20 mL/min n'ont pas besoin d'ajuster la posologie de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières**).

Redistribution des graisses

La redistribution/accumulation de la graisse corporelle, y compris l'obésité facio-tronculaire, la bosse de bison, l'atrophie périphérique, l'atrophie faciale, l'augmentation de la taille des seins et l'apparence caractéristique du syndrome de Cushing, a été observée chez les patients qui reçoivent un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces manifestations ne sont pas connus. Une relation causale n'a pas été établie.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH présentant une déficience immunitaire grave à l'instauration du traitement antirétroviral d'association, une réaction inflammatoire asymptomatique ou résiduelle à des pathogènes opportunistes pourrait survenir et causer des troubles cliniques graves ou l'aggravation des symptômes. Ces réactions ont typiquement été observées dans les premières semaines ou premiers mois suivant l'instauration du traitement antirétroviral d'association. La rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes localisées et/ou généralisées et la pneumonie à *Pneumocystis* en sont des exemples pertinents. Des troubles auto-immunitaires (tels que la maladie de Graves) ont également été rapportés dans le cas de restauration immunitaire. Toutefois, le délai d'apparition varie, et ces réactions pourraient apparaître plusieurs mois suivant l'instauration du traitement. Tous les symptômes inflammatoires devraient être évalués et un traitement devrait être initié, au besoin.

Administration concomitante avec d'autres médicaments

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peut modifier l'exposition plasmatique d'autres médicaments, et d'autres médicaments peuvent modifier l'exposition plasmatique de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. L'association des médicaments suivants à VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR n'est pas recommandée : éfavirenz, rifampicine (rifampine), kétoconazole, delavirdine, étravirine, rilpivirine, elvitegravir (en association avec le cobicistat), boceprevir; s'ils ne sont pas administrés en association avec une faible dose de ritonavir : fosamprénavir et saquinavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Méthodes contraceptives

Acétate de médroxyprogestérone en dépôt

Les contraceptifs hormonaux autres que l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt ne devraient pas être utilisés comme seule méthode de contrôle des naissances chez les femmes prenant VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. La névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Par conséquent, l'effet thérapeutique d'une hormonothérapie chez les femmes post-ménopausées prenant également VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait être surveillé.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR durant la grossesse ne devrait être considéré que si les bienfaits possibles l'emportent sur le risque possible pour le fœtus. Aucune étude adéquate ni bien contrôlée sur l'emploi de la névirapine chez les femmes enceintes n'a été effectuée, et aucun cas de nourrissons nés de mères recevant des doses chroniques de névirapine à la conception lors d'études cliniques n'a été signalé. Selon le programme d'enregistrement des grossesses, qui tient compte des issues des grossesses depuis janvier 1989, aucun risque d'anomalies congénitales après une exposition à la névirapine durant le premier trimestre de

grossesse n'a été démontré. La prévalence d'anomalies congénitales après une exposition à la névirapine durant tout trimestre de la grossesse est comparable à la prévalence observée dans la population générale.

Des événements hépatiques graves, y compris mortels, ont été observés chez des femmes enceintes recevant un traitement chronique par VIRAMUNE dans le cadre d'un traitement d'association pour une infection par VIH. Peu importe si elles sont enceintes ou non, les femmes dont la numération des lymphocytes CD4 est > 250 cellules/mm³ ne devraient pas commencer à prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR sauf si les bienfaits l'emportent sur les risques. Il n'est pas clair si la grossesse augmente le risque observé chez les femmes qui ne sont pas enceintes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

Des signes de troubles de la fertilité ont été observés lors d'études sur la toxicologie de la reproduction chez des rates à des doses permettant une exposition systémique, selon l'ASC, approximativement équivalente à celle obtenue avec la dose clinique recommandée de VIRAMUNE.

Aucune donnée sur la fertilité chez les humains n'est disponible.

Programme d'enregistrement des grossesses :

On a établi un programme d'enregistrement des grossesses pour surveiller les résultats mère-enfant des femmes enceintes exposées à VIRAMUNE. Les médecins sont encouragés d'inscrire les patientes en composant le 1-800-258-4263.

Femmes qui allaitent :

On recommande présentement aux femmes infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter leur nourrisson peu importe l'agent antirétroviral utilisé, et ce, afin d'éviter la transmission post-natale du VIH-1.

Les résultats préliminaires d'une étude sur la pharmacocinétique de la névirapine (ACTG 250), menée auprès de 10 femmes enceintes infectées par le VIH-1 et ayant reçu une dose orale unique de 100 ou 200 mg de VIRAMUNE en moyenne 5,8 heures avant l'accouchement, ont révélé que la névirapine traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel (échantillons de lait maternel prélevés chez 3 des 10 mères).

Enfants (< 15 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR chez les enfants infectés par le VIH-1 et âgés de moins de 15 ans n'ont pas été déterminées. La névirapine est métabolisée plus rapidement chez les enfants que chez les adultes.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Des études cliniques sur VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si les sujets âgés répondent différemment au médicament que les sujets plus jeunes. En général, la dose devrait être choisie avec précaution pour le patient âgé, en raison de la fréquence plus élevée de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite et de maladie ou médicaments concomitants.

Groupe ethnique :

Une évaluation des concentrations plasmatiques de névirapine (données regroupées de plusieurs études cliniques) chez des patients infectés par le VIH-1 (27 patients de race noire, 24 d'origine hispanique et 189 patients de race blanche) n'a révélé aucune différence marquée des concentrations minimales à l'état stationnaire (C_{minss} médiane = 4,7 µg/mL chez les patients de race noire, 3,8 µg/mL chez les patients hispaniques et 4,3 µg/mL chez les patients de race blanche) lors du traitement prolongé par névirapine à raison de 400 mg/jour. Cependant, on n'a pas étudié la pharmacocinétique de la névirapine pour connaître les effets précis de ce médicament selon l'origine ethnique.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est essentiel d'assurer au patient un suivi clinique et biochimique intense, y compris des tests de la fonction hépatique, au départ et durant les 18 premières semaines de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). La fréquence optimale de surveillance au cours de cette période n'a pas été établie. Toutefois, il est peut-être prudent d'assurer une surveillance clinique et d'effectuer des épreuves de laboratoire plus souvent qu'une fois par mois, par exemple, des tests de la fonction hépatique au début, avant l'augmentation de la dose et deux semaines après l'augmentation de la dose. Par la suite, le suivi doit être effectué à intervalles fréquents selon l'état clinique du patient. Des tests de la fonction hépatique devraient être effectués sans délai si un patient présente des signes ou des symptômes qui laissent supposer une hépatite et/ou une réaction d'hypersensibilité. Les tests de la fonction hépatique devraient être effectués pour tous les patients qui ont une éruption cutanée au cours des 18 premières semaines de traitement. Les médecins et les patients devraient surveiller de près l'apparition de signes ou de symptômes d'hépatite, comme la fatigue, les malaises, l'anorexie, la nausée, la jaunisse, la bilirubinurie, des selles décolorées, une sensibilité hépatique ou une hépatomégalie. Le diagnostic d'atteinte hépatique devrait être considéré dans ce cas, même si les tests de la fonction hépatique sont normaux au départ ou d'autres diagnostics sont possibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait être interrompue chez les patients présentant des anomalies modérées à graves aux tests de la fonction hépatique (>5 LSN) (à l'exception de la GGT) jusqu'à ce que les élévations aux tests de la fonction hépatique reviennent aux valeurs de départ. Le traitement par VIRAMUNE peut être repris à la dose initiale d'un comprimé à libération immédiate à 200 mg par jour pendant 14 jours, suivi d'un comprimé VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour ou d'un comprimé VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose quotidienne à 200 mg deux fois par jour (400 mg/jour) devrait se faire avec prudence à la suite d'une longue observation. Si on note une éruption cutanée durant la période initiale avec le comprimé à libération immédiate à 200 mg, la dose ne devrait pas être augmentée à 200 mg deux fois par jour avec le comprimé à libération immédiate ou à 400 mg une fois par jour avec le comprimé à libération prolongée jusqu'à ce que l'éruption cutanée ait disparue (voir les Lignes directrices pour le **TRAITEMENT DES ÉRUPTIONS CUTANÉES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients devraient être avisés que cette stratégie peut ne pas prévenir l'apparition de réactions indésirables graves. L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait être interrompue de façon définitive si des anomalies modérées ou

graves aux tests de la fonction hépatique se manifestent à nouveau (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

En cas d'hépatite clinique, on doit interrompre de façon permanente le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et ne pas le reprendre après la guérison. Si les taux de SGOT ou de SGPT augmentent au-dessus de cinq fois la limite supérieure de la normale, on doit interrompre sans tarder l'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. On ne doit pas administrer de nouveau VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR à des patients qui ont cessé de l'utiliser par suite d'éruption cutanée grave, d'éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou d'hépatite clinique attribuables à VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (voir les Lignes directrices sous la rubrique **GESTION DES MANIFESTATIONS HÉPATIQUES**). Dans certains cas, le dommage hépatique continue en dépit de l'arrêt du traitement.

Il n'est pas nécessaire de modifier la surveillance des patients recevant déjà un traitement par VIRAMUNE à libération immédiate deux fois par jour qui passent à VIRAMUNE à libération prolongée une fois par jour.

Si les concentrations de SGOT ou de SGPT sont > 2 fois la limite supérieure de la normale, les tests de la fonction hépatique devraient être surveillés plus souvent.

Les élévations asymptomatiques des enzymes hépatiques sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH et ne sont pas nécessairement une contre-indication à l'instauration d'un traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. Des élévations asymptomatiques de la GGT ne sont pas une contre-indication à la poursuite de l'administration du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les réactions indésirables les plus graves associées à VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (névirapine) sont les suivantes : hépatite clinique/insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et réactions d'hypersensibilité. L'hépatite clinique/insuffisance hépatique peut être isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité, et notamment, éruption cutanée grave ou accompagnée de fièvre, malaises généralisés, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions à la bouche, conjonctivite, œdème facial, et/ou hépatite, éosinophilie, granulocytopenie, lymphadénopathie et insuffisance rénale. On a également signalé des lésions hépatiques graves et potentiellement mortelles ainsi qu'une hépatite fulminante mortelle chez des patients traités par VIRAMUNE. Les 18 premières semaines de traitement sont une période critique, mais ces réactions peuvent aussi se présenter plus tard au cours du traitement. Le risque de réactions hépatiques est plus élevé au cours des six premières semaines du traitement. Toutefois, le risque se maintient après cette période, et on doit continuer le suivi à intervalles réguliers pendant tout le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique et Réactions cutanées).**

Hépto-biliaires

Dans les études cliniques contrôlées, les réactions hépatiques cliniques, peu importe la gravité, sont survenues chez 4,0 % (écart : de 2,5 à 11,0 %) des patients qui ont pris les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate et chez 1,2 % des patients témoins. Dans les études cliniques, on a observé une élévation des transaminases (SGPT ou SGOT > 5 X LSN) chez 8,8 % des patients qui ont pris les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate et chez 6,2 % des patients témoins. Dans une analyse rétrospective des essais cliniques contrôlés et non contrôlés, les patients présentant un nombre élevé de CD4 au début du traitement par comprimés VIRAMUNE à libération immédiate, et surtout les femmes, présentaient un risque plus élevé de manifestations hépatiques symptomatiques aiguës, y compris le décès, et particulièrement au cours des six premières semaines du traitement.

Les patients qui présentaient une hépatite B ou C chronique présentaient des risques plus élevés de manifestations hépatiques plus tard (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

Dans le cadre de l'étude de Phase 3 comparant la préparation VIRAMUNE à libération prolongée à la préparation VIRAMUNE à libération immédiate auprès de sujets n'ayant jamais reçu de traitement (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Étude 1100.1486, VERxVE**), les données relatives à l'innocuité incluaient toutes les visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé la semaine 144 de l'étude. L'incidence de manifestations hépatiques symptomatiques au cours de la période initiale par comprimés VIRAMUNE à libération immédiate était de 0,5 %. Suite à la période initiale, l'incidence de manifestations hépatiques symptomatiques était de 2,4 % dans le groupe traité par VIRAMUNE à libération immédiate et de 1,6 % dans le groupe recevant VIRAMUNE à libération prolongée.

Dans le cadre de l'étude de Phase 3 comparant la préparation VIRAMUNE à libération prolongée à la préparation VIRAMUNE à libération immédiate auprès de sujets ayant déjà reçu un traitement (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Étude 1100.1526, TRANxITION**), aucune manifestation hépatique clinique de grade 3 ou 4 n'a été observée dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Peau et tissus sous-cutanés

La principale toxicité clinique de la névirapine est l'éruption cutanée. Dans les études cliniques contrôlées par placebo ayant porté sur 1374 patients ayant reçu les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate (Tableau 1), on a observé une éruption cutanée, de toutes gravités et de toutes causes, chez 14 à 20 % des patients ayant reçu VIRAMUNE. Des éruptions cutanées graves ou possiblement mortelles ont été observées chez environ 2 % des patients ayant reçu les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate, presque exclusivement au cours des six premières semaines du traitement.

Les éruptions cutanées se présentaient habituellement sous forme d'éruptions cutanées érythémateuses maculopapuleuses légères à modérées, avec ou sans prurit, dans la région du torse, du visage et des membres. Des réactions allergiques (anaphylaxie, œdème de Quincke et

urticair)e) ont été rapportées. Des réactions cutanées graves et possiblement mortelles se sont produites chez les patients recevant la névirapine, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des cas mortels du syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Selon un dénominateur de 2861 patients ayant reçu les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate dans le cadre d'études cliniques, l'incidence globale du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,3 % (9/2861).

Les éruptions cutanées se sont produites de façon isolée ou au cours du syndrome d'hypersensibilité caractérisé par une éruption accompagnée de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie et lymphadénopathie et atteinte viscérale telle que hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et dysfonction rénale.

TABLEAU 1 : POURCENTAGE DES PATIENTS ADULTES PRÉSENTANT DES ÉRUPTIONS CUTANÉES DANS DES ÉTUDES CONTRÔLÉES¹ AVEC PLACEBO – PEU IMPORTE LA CAUSE

	VIRAMUNE LI	Placebo
	n=1374 %	n=1331 %
Pendant six semaines du traitement²		
Éruptions cutanées de toutes gravités ³	14,8	5,9
Grade 1 Érythème, prurit	8,5	4,2
Grade 2 Éruption maculopapuleuse diffuse, desquamation sèche	4,8	1,6
Grade 3 ou 4 Grade 3 : vésicules, desquamation humide, ulcération; Grade 4 : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, nécrose demandant la chirurgie, dermatite exfoliative	1,5	0,1
Pendant 52 semaines de traitement²		
Éruptions cutanées de toutes gravités ³	24,0	14,9
Grade 1 Voir ci-dessus	15,5	10,8
Grade 2 Voir ci-dessus	7,1	3,9
Grade 3 ou 4 Voir ci-dessus	1,7	0,2
Proportion des patients qui ont abandonné le traitement par suite d'éruptions cutanées	4,3	1,2

1 Études 1037, 1038, 1046 et 1090

2 Pourcentage fondé sur l'évaluation des probabilités selon la méthode de Kaplan-Meier

3 Système de gradation du NCI

Dans le cadre de l'étude de Phase 3 comparant la préparation VIRAMUNE à libération prolongée à la préparation VIRAMUNE à libération immédiate auprès de sujets n'ayant jamais reçu de traitement (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Étude 1100.1486, VERxVE**), les données relatives à l'innocuité incluaient toutes les visites des patients jusqu'à ce que le dernier patient ait participé pendant 144 semaines à l'étude. Ces données incluaient également les données relatives

à l'innocuité des patients admis à l'étude de prolongation en mode ouvert suivant la semaine 144 (les patients dans l'un ou l'autre des groupes ayant terminé la phase à l'insu de 144 semaines pouvaient être admis). Des éruptions cutanées graves ou possiblement mortelles jugées attribuables au traitement par VIRAMUNE sont survenues chez 1,1 % des patients pendant la phase initiale de traitement par VIRAMUNE à libération immédiate. Des éruptions cutanées graves sont survenues chez 1,4 % et 0,2 % des patients traités par VIRAMUNE à libération immédiate et VIRAMUNE à libération prolongée, respectivement, durant la randomisation. Aucune éruption cutanée menaçant la vie considérée comme étant attribuable à VIRAMUNE n'a été rapportée pendant la phase de randomisation de cette étude. Six cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés dans l'étude. Tous ces cas, à l'exception d'un, sont survenus dans les 30 premiers jours du traitement par VIRAMUNE à libération immédiate.

Dans le cadre de l'étude de Phase 3 comparant la préparation VIRAMUNE à libération prolongée à la préparation VIRAMUNE à libération immédiate auprès de sujets ayant déjà reçu un traitement (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Étude 1100.1526, TRANxITION**), aucune éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été observée dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Réactions indésirables survenues dans les essais cliniques contrôlés

Aucune nouvelle réaction médicamenteuse indésirable outre celles connues pour être associées aux comprimés VIRAMUNE à libération immédiate n'a été observée dans les études cliniques comparant les préparations à libération immédiate et à libération prolongée.

On a observé des réactions indésirables modérées ou graves, liées au traitement, chez > 2 % des patients qui ont reçu les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate dans des études contrôlées par placebo (voir Tableau 2).

TABLEAU 2 : POURCENTAGE DE PATIENTS ADULTES AYANT SUBI DES RÉACTIONS MODÉRÉES OU GRAVES LIÉES AU MÉDICAMENT DANS DES ÉTUDES CONTRÔLÉES PAR PLACEBO

	Essai 1090 ¹		Essais 1037, 1038, 1046 ²	
	VIRAMUNE LI (n=1121)	Placebo (n=1128)	VIRAMUNE LI (n=253)	Placebo (n=203)
Exposition médiane (en semaines)	58	52	28	28
Toute réaction indésirable	14,5 %	11,1 %	31,6 %	13,3 %
Éruption cutanée	5,1	1,8	6,7	1,5
Anomalie des résultats des épreuves de la fonction hépatique	1,2	0,9	6,7	1,5
Nausées	0,5	1,1	8,7	3,9
Granulocytopénie	1,8	2,8	0,4	0
Céphalées	0,7	0,4	3,6	0,5
Fatigue	0,2	0,3	4,7	3,9
Diarrhée	0,2	0,8	2,0	0,5
Douleurs abdominales	0,1	0,4	2,0	0
Myalgie	0,2	0	1,2	2,0

¹ Le traitement de fond comprenait 3TC chez tous les patients et des associations d'INTI et d'IP. Les patients avaient une numération des CD4+ < 200 cellules/mm³.

² Le traitement de fond comprenait la ZDV et la ZDV + ddI; on a administré VIRAMUNE en monothérapie à certains patients. La numération des CD4+ était > 200 cellules/mm³.

Anomalies hématologiques et des épreuves de laboratoire

Les anomalies que l'on observe le plus souvent en laboratoire sont : élévation des résultats des épreuves de la fonction hépatique, y compris du SGPT, du SGOT, de la GGT, de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline. Les élévations asymptomatiques de la GGT sont les plus fréquentes. On a signalé des cas d'ictère. On a également signalé des cas d'hépatite, d'hépatotoxicité grave et potentiellement mortelle et d'hépatite fulminante mortelle chez les patients traités par la névirapine.

On a observé des anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique (SGOT, SGPT) plus souvent chez les patients qui ont reçu les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate que chez les patients témoins (Tableau 3). Les élévations asymptomatiques de la GGT sont fréquentes, mais ne constituent pas une contre-indication à la poursuite du traitement par comprimés VIRAMUNE à libération immédiate en l'absence d'élévation des autres paramètres de la fonction hépatique. On a constaté d'autres anomalies biochimiques (bilirubine, anémie, neutropénie, thrombocytopénie) survenant à une fréquence semblable dans des études cliniques

comparant les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate et des schémas thérapeutiques témoins (Tableau 3).

TABLEAU 3 : POURCENTAGE DE PATIENTS ADULTES PRÉSENTANT DES ANOMALIES MARQUÉES DANS LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

	Essai 1090 ¹		Essais 1037, 1038, 1046 ²	
	VIRAMUNE LI	Placebo	VIRAMUNE LI	Placebo
Anomalies des épreuves de laboratoire	n=1121	n=1128	n=253	n=203
Hématologie				
Hémoglobine < 80 g/L	3,2 %	4,1 %	0 %	0 %
Plaquettes < 50 x 10 ⁹ /L	1,3	1	0,4	1,5
Neutrophiles < 750 x 10 ⁶ /L	13,3	13,5	3,6	1
Chimie sanguine				
SGOT > 250 U/L	3,7	2,5	7,6	1,5
SGPT > 250 U/L	5,3	4,4	14	4
Bilirubine > 42,5 µm/L	1,7	2,2	1,7	1,5

¹ Le traitement de fond comprenait 3TC chez tous les patients et des associations d'INTI et d'IP. Les patients avaient une numération des CD4+ < 200 cellules/mm³.

² Le traitement de fond comprenait la ZDV et la ZDV + ddI; on a administré VIRAMUNE en monothérapie à certains patients. La numération des CD4+ était ≥ 200 cellules/mm³.

Comme on a signalé des cas d'hépatite clinique chez les patients qui ont pris les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate, il est essentiel d'effectuer un suivi clinique et biochimique intense, y compris de la fonction hépatique, au départ et durant les 18 premières semaines de traitement. On doit poursuivre le suivi par la suite à des intervalles rapprochés, compte tenu de l'état clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit

En plus des réactions indésirables signalées durant les essais cliniques, on a signalé les effets suivants pendant l'utilisation de VIRAMUNE dans la pratique clinique :

Organisme dans son entier : fièvre, somnolence, syndrome de retrait (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), redistribution/accumulation des graisses corporelles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Redistribution des graisses**).

Gastrointestinaux : vomissements

Hépatobiliaires : ictère, hépatite fulminante et cholestatique, nécrose hépatique, insuffisance hépatique

Hématologie : anémie (observée plus couramment chez les enfants), éosinophilie, neutropénie

Musculosquelettiques : arthralgie

Neurologiques : paresthésie

Peau et annexes cutanées : On a signalé des réactions allergiques comprenant l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, des éruptions bulleuses, des cas de stomatite ulcérate et urticaire. De plus, on a constaté, avec l'utilisation de VIRAMUNE, des réactions d'hypersensibilité avec éruption cutanée associée à des symptômes généraux comme la fièvre, des ampoules, des lésions à la bouche, une conjonctivite, un œdème facial, des douleurs musculaires ou articulaires, des malaises généralisés ou des anomalies marquées de la fonction hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées**), plus un ou plusieurs des signes suivants : hépatite, éosinophilie, granulocytopénie et/ou insuffisance rénale.

En plus des éruptions cutanées et des anomalies de la fonction hépatique, les réactions indésirables le plus souvent signalées en association avec le traitement par VIRAMUNE dans toutes les études cliniques étaient les nausées, la fatigue, la fièvre, les céphalées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales et la myalgie. Dans de très rares cas, on a associé des cas d'anémie et de neutropénie au traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. En outre, on a signalé des cas isolés et rares d'arthralgie chez les patients qui suivaient un traitement renfermant VIRAMUNE.

On a signalé les réactions suivantes quand VIRAMUNE était associé à d'autres antirétroviraux : pancréatite, neuropathie périphérique et thrombocytopénie. Ces réactions sont couramment associées à d'autres antirétroviraux, et on peut s'attendre à ce qu'elles surviennent quand on associe VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR à ces antirétroviraux.

En résumé, les réactions indésirables, auxquelles l'on peut s'attendre quand on utilise VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, incluent ce qui suit :

Troubles sanguins et du système lymphatique

Granulocytopénie, anémie

Troubles du système immunitaire

Réaction due au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques, réaction anaphylactique, hypersensibilité (caractérisée par une éruption cutanée accompagnée de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie et lymphadénopathie et au moins un des symptômes suivants : hépatite, éosinophilie, granulocytopénie, dysfonction rénale ou autre atteinte viscérale. Une réaction anaphylactique, un œdème de Quincke et une urticaire ont également été rapportés).

Troubles du système nerveux

Mal de tête

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements

Troubles hépatobiliaires

Hépatite (y compris une hépatotoxicité grave et possiblement mortelle), hépatite fulminante (pouvant être mortelle), jaunisse

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (pouvant être mortelle), œdème de Quincke, urticaire

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Arthralgie, myalgie

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Pyrexie, fatigue

Tests et examens

Anomalies des épreuves de la fonction hépatique (augmentation du sérum glutamopyruvique transaminase; augmentation des transaminases; augmentation du sérum glutamo-oxalacétique transaminase; augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, augmentation des enzymes hépatiques; hypertransaminasémie; bilirubine totale, alcaline-phosphatase), diminution du phosphore dans le sang, augmentation de la tension artérielle

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- L'administration de millepertuis est contre-indiquée.
- L'administration d'éfavirenz n'est pas recommandée.
- L'administration de fosamprénavir n'est pas recommandée.
- L'administration de rifampicine n'est pas recommandée.
- L'administration de kétoconazole n'est pas recommandée.
- Voir le Tableau 4 pour obtenir la liste des médicaments dont la dose doit être ajustée.

Aperçu

Cytochrome P450

La névirapine induit les iso-enzymes 3A4 et 2B6 du cytochrome P450. L'administration concomitante de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et de médicaments métabolisés

principalement par ces deux iso-enzymes peut entraîner la baisse des concentrations plasmatiques de ces médicaments et en atténuer les effets thérapeutiques.

La névirapine ne semble pas modifier les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont reconnus comme des substrats des autres enzymes du système CYP450, comme les iso-enzymes 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9 ou 2C19.

On trouvera au Tableau 4 les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses effectuées sur VIRAMUNE et d'autres médicaments qui peuvent être administrés de façon concomitante. Des modifications de dose ou de posologie peuvent également être recommandées en fonction de ces études sur les interactions médicamenteuses menées auprès de sujets séropositifs pour le VIH-1, sauf indication contraire.

Les données suivantes ont été obtenues avec les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate, mais devraient s'appliquer à toutes les préparations.

Interactions médicament-médicament

TABLEAU 4 : Interactions médicamenteuses significatives établies ou potentielles; on peut recommander de modifier la dose ou le schéma posologique compte tenu des études sur les interactions ou les interactions prévues.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
INTI		
Didanosine	↔ didanosine	Une étude croisée a démontré que la névirapine n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stationnaire de la ddi (n=18). Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine n'a été observé. L'administration concomitante de la didanosine et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Emtricitabine		L'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP 450 chez l'humain. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque VIRAMUNE est administré en association avec l'emtricitabine.
Abacavir		Dans les microsomes hépatiques humains, l'abacavir n'a pas inhibé les isoformes du cytochrome P450. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque VIRAMUNE est administré en association avec l'abacavir.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Lamivudine	↔ lamivudine	Une étude de pharmacocinétique auprès de 90 patients qui ont reçu la lamivudine soit avec VIRAMUNE soit avec un placebo n'a pas montré de changement dans la clairance apparente ni dans le volume de distribution de la lamivudine, ce qui donne à penser que VIRAMUNE n'exerce aucune induction sur la clairance de la lamivudine. L'administration concomitante de la lamivudine et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Stavudine	↔ névirapine ↔ stavudine	Une étude de 36 jours menée auprès de patients infectés par le VIH à qui on a administré VIRAMUNE, le nelfinavir et la stavudine n'a montré aucun changement statistiquement significatif de l'ASC ni de la C _{max} de la stavudine. Névirapine : comparativement aux témoins antérieurs, les concentrations semblaient inchangées. L'administration concomitante de la stavudine et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Ténofovir	↔ névirapine ↔ ténofovir	Les concentrations plasmatiques du ténofovir restent inchangées lorsqu'il est administré avec la névirapine. Le ténofovir n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de la névirapine. L'administration concomitante du ténofovir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Zalcitabine ^c	↔ zalcitabine	Une étude croisée a démontré que la névirapine n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état stationnaire de la ddC (n=6). L'administration concomitante de la zalcitabine et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Zidovudine	↔ névirapine ↓ zidovudine	La zidovudine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la névirapine. Aucun effet significatif n'a été observé sur les paramètres pharmacocinétiques de la zidovudine. L'administration concomitante de la zidovudine et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
INNTI		
Éfavirenz	↓ éfavirenz	L'administration concomitante d'éfavirenz et de VIRAMUNE n'est pas recommandée en raison des changements pharmacocinétiques de l'EFV et du risque plus élevé d'effets secondaires possibles avec cette association. De plus, cette association n'améliore pas l'efficacité de l'un ou l'autre des INNTI administrés seuls. Les doses appropriées pour l'utilisation sûre et efficace de cette association n'ont pas été déterminées.
Delavirdine		Les interactions n'ont pas été étudiées. L'administration concomitante de VIRAMUNE et d'INNTI n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec d'autres médicaments).
Étravirine		L'administration concomitante d'étravirine et de névirapine peut causer une diminution significative des concentrations plasmatiques d'étravirine et une réduction de l'effet thérapeutique de l'étravirine. L'administration concomitante de VIRAMUNE et d'INNTI n'est pas

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Administration concomitante avec d'autres médicaments</u>).
Rilpivirine		Les interactions n'ont pas été étudiées. L'administration concomitante de VIRAMUNE et d'INNTI n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Administration concomitante avec d'autres médicaments</u>).
IP		
Darunavir / ritonavir	↑ névirapine ↑ darunavir	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'a été observé lorsqu'il est administré en association avec la névirapine. L'exposition à la névirapine augmente lorsque cette dernière est administrée en association avec le darunavir et le ritonavir. L'administration concomitante du darunavir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Fosamprénavir	↑ névirapine ↓ amprénavir	L'administration concomitante du fosamprénavir et de VIRAMUNE n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas administré en association avec le ritonavir.
Fosamprénavir / ritonavir	↑ névirapine ↓ amprénavir	Aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de l'amprénavir n'a été observée. Une augmentation des concentrations plasmatiques minimales de la névirapine a été observée. L'administration concomitante de fosamprénavir/ritonavir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Indinavir	↔ névirapine ↓ indinavir	Les résultats d'une étude clinique menée auprès de patients infectés par le VIH ayant reçu de la névirapine et de l'indinavir indiquent que l'association de ces deux médicaments entraîne une diminution de l'ASC et de la C _{min} de l'indinavir. Il n'y a eu aucun changement significatif des concentrations plasmatiques de la névirapine. Une augmentation de la dose d'indinavir à 1000 mg aux 8 heures peut être envisagée si l'indinavir est administré avec une dose de VIRAMUNE de 200 mg bid; cependant, il n'existe aucune donnée pouvant établir que l'innocuité à court terme ou à long terme ni l'activité antivirale de 1000 mg d'indinavir administré aux 8 heures avec 200 mg bid de VIRAMUNE seront différentes de celles associées à l'administration de 800 mg d'indinavir aux 8 heures avec 200 mg bid de VIRAMUNE. Aucun changement cliniquement pertinent des concentrations plasmatiques de la névirapine n'a été observé.
Lopinavir / ritonavir	<u>Adultes</u> : ↓ lopinavir	Chez des adultes séropositifs pour le VIH, la névirapine, utilisée en association avec le lopinavir/ritonavir administré à raison de 400/100 mg (3 capsules) deux fois par jour, a entraîné une baisse de l'ASC et de la C _{min} moyennes du lopinavir. Même si la pertinence clinique de cette observation n'a pas encore été clairement établie, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg deux fois par jour (4 capsules) administrée avec des aliments est recommandée en association avec VIRAMUNE. L'administration concomitante du lopinavir et de

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Lopinavir ^a / ritonavir	<u>Enfants</u> : ↓ lopinavir	Chez les enfants, une augmentation de la dose du lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m ² deux fois par jour avec de la nourriture devrait être considérée si le lopinavir/ritonavir est administré en association avec VIRAMUNE ^d , surtout dans les cas où on soupçonne une baisse de la sensibilité au lopinavir/ritonavir. Les résultats d'une étude de pharmacocinétique menée auprès d'enfants étaient conformes à ceux obtenus chez les adultes. En association avec de la névirapine, l'ASC et la C _{min} moyennes du lopinavir ont diminué. Chez les enfants de 6 mois à 12 ans, on peut donc penser à porter la dose de lopinavir/ritonavir à 13/3,25 mg/kg chez les enfants de 7 à < 15 kg; à 11/2,75 mg/kg chez ceux de 15 à 45 kg; et à une dose maximale de 533/133 mg deux fois par jour chez ceux de > 45 kg lorsque l'on administre ce médicament en association avec la névirapine et que l'on soupçonne une baisse de la sensibilité au lopinavir/ritonavir.
Nelfinavir	↔ névirapine ↓ C _{min} nelfinavir ↓ métabolite nelfinavir-M8	Les résultats d'une étude de 28 jours menée auprès de patients infectés par le VIH ayant reçu VIRAMUNE et du nelfinavir n'ont démontré aucun changement statistiquement significatif des paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir après l'ajout de VIRAMUNE. Comparativement aux témoins antérieurs, les concentrations de VIRAMUNE paraissaient inchangées. Par contre, avec le principal métabolite du nelfinavir (M8), qui présente une activité semblable à celle de la molécule mère, on a observé une baisse de l'ASC, de la C _{max} et de la C _{min} . On n'a pas établi la dose convenable de nelfinavir en association avec la névirapine, pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité. L'administration concomitante du nelfinavir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Ritonavir	↔ névirapine ↔ ritonavir	Les résultats d'une étude clinique menée auprès de patients infectés par le VIH ayant reçu de la névirapine et du ritonavir indiquent que l'association de ces deux médicaments n'entraîne aucun changement significatif des concentrations plasmatiques du ritonavir ni de la névirapine. L'administration concomitante du ritonavir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Saquinavir	↔ névirapine ↓ saquinavir	Les résultats d'une étude clinique menée auprès de patients infectés par le VIH ayant reçu la névirapine et le saquinavir (capsules de gélatine dure,) indiquent que l'association de ces deux médicaments entraîne une diminution moyenne de l'ASC du saquinavir et aucun changement significatif des concentrations plasmatiques de la névirapine. Cette diminution ne semble pas être cliniquement significative et aucun ajustement de la dose du saquinavir ni de la névirapine n'est recommandé. L'innocuité et l'efficacité de l'association de la névirapine et du saquinavir/ritonavir n'ont pas été déterminées.
Tipranavir / ritonavir	↓ névirapine ↓ tipranavir	Aucune étude spécifique sur l'interaction médicamenteuse n'a été effectuée. Les données limitées obtenues d'une étude de phase IIa menée auprès de patients infectés par le VIH démontrent une diminution non

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		significative sur le plan clinique de 20 % de la C _{min} du TPV. Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du tipranavir et de VIRAMUNE n'est prévu. L'administration concomitante du tipranavir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
<i>Inhibiteurs de l'entrée</i>		
Enfuvirtide	↔ névirapine ↔ enfuvirtide	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est prévue entre l'utilisation concomitante de l'enfuvirtide et de médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450. Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'enfuvirtide n'est prévu. L'administration concomitante de l'enfuvirtide et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Maraviroc	↑ maraviroc	Les concentrations de la névirapine n'ont pas été mesurées, donc aucun effet n'est prévu. Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du maraviroc et de VIRAMUNE n'est prévu. L'administration concomitante du maraviroc, de VIRAMUNE, de la lamivudine et du ténofovir ne nécessite aucun ajustement de la dose.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		
Raltégravir	↔ névirapine ↔ raltégravir	Aucune donnée clinique n'est disponible. Compte tenu de la voie métabolique du raltégravir, aucune interaction n'est prévue. Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir et de VIRAMUNE n'est prévu. L'administration concomitante du raltégravir et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Elvitegravir / cobicistat		Les interactions n'ont pas été étudiées. Le cobicistat, un inhibiteur du cytochrome P450 3A, inhibe de façon significative les enzymes hépatiques, ainsi que d'autres voies métaboliques. Par conséquent, l'administration concomitante modifierait probablement les concentrations plasmatiques du cobicistat et de VIRAMUNE. L'administration concomitante de VIRAMUNE et d'elvitegravir en association avec le cobicistat n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec d'autres médicaments).
<i>Agents antiviraux pour l'hépatite B et C</i>		
Interférons (PEG-interféron alpha-2a et alpha-2b)		Les interférons n'ont aucun effet connu sur le CYP 3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicament-médicament cliniquement pertinente n'est anticipée. Les interférons peuvent être administrés en association avec VIRAMUNE sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.
Entecavir		L'entecavir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la voie métabolique de l'entecavir, aucune interaction médicament-médicament cliniquement pertinente n'est anticipée. L'entecavir peut être administré en association avec VIRAMUNE sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Telbivudine		<p>Le telbivudine n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la voie métabolique du telbivudine, aucune interaction médicament-médicament cliniquement pertinente n'est anticipée.</p> <p>Le telbivudine peut être administré en association avec VIRAMUNE sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>
Adéfovir		<p>Les résultats d'études <i>in vitro</i> ont révélé un faible antagonisme de la névirapine par l'adéfovir (voir également Propriétés pharmacologiques), lequel n'a pas été confirmé dans le cadre d'études cliniques. Par conséquent, aucune diminution de l'efficacité n'est prévue. L'adéfovir n'a pas eu d'impact sur l'un ou l'autre des isoformes CYP courants contribuant au métabolisme des médicaments chez l'humain et est éliminé par voie rénale. Aucune interaction médicament-médicament n'est anticipée.</p> <p>L'adéfovir peut être administré en association avec VIRAMUNE sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>
Ribavirine		<p>Les résultats d'études <i>in vitro</i> ont révélé un faible antagonisme de la névirapine par la ribavirine (voir également Propriétés pharmacologiques), lequel n'a pas été confirmé dans le cadre d'études cliniques. Par conséquent, aucune diminution de l'efficacité n'est prévue. La ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450, et il n'existe aucune donnée corroborant l'induction des enzymes hépatiques par la ribavirine dans les études sur la toxicité. Aucune interaction médicament-médicament n'est anticipée.</p> <p>La ribavirine peut être administrée en association avec VIRAMUNE sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>
Boceprevir		<p>Le boceprevir est métabolisé en partie par le CYP3A4/5. L'administration concomitante de boceprevir et de médicaments qui causent l'induction ou l'inhibition du CYP3A4/5 pourrait faire augmenter ou diminuer l'exposition. Les concentrations plasmatiques minimales du boceprevir étaient moins élevées lorsque ce médicament a été administré avec un INNTI présentant une voie métabolique semblable à celle de la névirapine. L'impact clinique de la réduction des concentrations plasmatiques minimales de boceprevir observée n'a pas été directement évalué.</p> <p>L'administration concomitante de boceprevir et de VIRAMUNE n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante avec d'autres médicaments).</p>
Telaprevir		<p>Le telaprevir est métabolisé dans le foie par CYP3A et un substrat de la p-glycoprotéine. D'autres enzymes peuvent contribuer au métabolisme. L'administration concomitante de telaprevir et de produits médicinaux qui causent l'induction du CYP3A et/ou de la P-gp peut réduire les concentrations plasmatiques de telaprevir. Aucune étude sur les interactions médicament-médicament entre le telaprevir et la névirapine</p>

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>n'a été menée. Toutefois, des études sur les interactions entre le telaprevir et un INNTI présentant une voie métabolique semblable à celle de la névirapine ont révélé une réduction des concentrations des deux médicaments. Les résultats d'études DDI sur le telaprevir administré avec de l'éfavirenz laissent entendre que la prudence est de mise à l'administration concomitante avec des inducteurs du P450.</p> <p>La prudence est de mise à l'administration concomitante de telaprevir et de névirapine. À l'administration concomitante avec VIRAMUNE, un ajustement de la dose de telaprevir devrait être considéré.</p>
Antibiotiques		
Clarithromycine	↑ névirapine ↓ clarithromycine ↑ métabolite 14-OH clarithromycine	<p>Les résultats d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre VIRAMUNE et la clarithromycine ont démontré une réduction significative de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} de la clarithromycine et une augmentation significative de l'ASC et de la C_{max} du métabolite actif 14-OH clarithromycine. Une augmentation significative de la C_{min} et une augmentation non significative de l'ASC et de la C_{max} ont également été rapportées avec la névirapine. L'utilisation de solutions de rechange à la clarithromycine, comme l'azithromycine, devrait être envisagée. Une surveillance étroite d'anomalies hépatiques est recommandée.</p>
Rifabutine	↔ névirapine ↑ rifabutine ↑ métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine	<p>Au cours d'une étude pharmacocinétique ouverte, l'administration concomitante de rifabutine suivant l'instauration complète de la névirapine a entraîné une augmentation de l'ASC à l'état stationnaire, de la C_{max} et de la C_{min} de la rifabutine. On a également observé une augmentation de l'ampleur et de la vitesse de l'exposition au métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine. Étant donné la grande variabilité entre les sujets, l'exposition à la rifabutine pourrait être plus prononcée chez certains patients, et par conséquent, leur risque de toxicité à la rifabutine pourrait être augmenté. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque la rifabutine est administrée en association avec la névirapine.</p> <p>Une augmentation cliniquement non pertinente de la clairance apparente de la névirapine (de 9 %) a été signalée comparativement aux données pharmacocinétiques antérieures. L'administration concomitante de la rifabutine et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose.</p>
Rifampicine (Rifampine)	↓ névirapine ↔ rifampicine	<p>L'administration concomitante de la rifampicine et de VIRAMUNE n'est pas recommandée. Il existe des données cliniques limitées indiquant que la dose de VIRAMUNE doit être ajustée lors de l'administration concomitante avec la rifampicine. Le médecin qui doit traiter un patient aussi atteint de tuberculose et qui utilise un traitement renfermant VIRAMUNE peut utiliser la rifabutine à la place de la rifampicine. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
Antifongiques		
Fluconazole	↑ névirapine ↔ fluconazole	<p>L'administration concomitante de fluconazole et de névirapine a entraîné une augmentation d'environ 100 % de l'exposition à la névirapine comparativement aux données qui avaient été consignées quand la névirapine avait été administrée seule. Étant donné le risque d'une augmentation de l'exposition à VIRAMUNE, il faut faire preuve de</p>

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		prudence quand on administre des médicaments en concomitance et suivre les patients de près. Le fluconazole ne devrait être ajouté à un traitement stable à base de névirapine uniquement si les bienfaits l'emportent sur les risques. La névirapine n'avait pas d'effet pertinent en clinique sur le fluconazole.
Itraconazole	↔ névirapine ↓ itraconazole	Aucune différence significative n'a été observée avec les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine. Un ajustement de la dose de l'itraconazole devrait être considéré lorsque ces deux agents sont administrés en association; cependant, une dose plus élevée d'itraconazole pourrait avoir un effet inhibiteur sur la concentration plasmatique de la névirapine.
Kétoconazole	↑ névirapine ↓ kétoconazole	L'administration concomitante de névirapine et de kétoconazole a entraîné une réduction significative de l'ASC et de la C _{max} du kétoconazole. Au cours de la même étude, l'administration de kétoconazole a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique de névirapine comparativement aux données antérieures. Le kétoconazole et VIRAMUNE ne devraient pas être administrés en association. Un ajustement de la dose du kétoconazole devrait être considéré lorsque ces deux agents sont administrés en association.
ANTIACIDES		
Cimétidine	↑ C _{min} névirapine	La concentration minimum moyenne de la névirapine chez les patients recevant de la cimétidine était 7 % plus élevée que celle du groupe témoin. Les données limitées semblent indiquer qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque la cimétidine est administrée en association avec VIRAMUNE.
ANTITHROMBOTIQUES		
Warfarine	↑ ou ↓ warfarine	L'interaction entre la névirapine et l'antithrombotique warfarine est complexe alors que le risque d'augmentation et de diminution du temps de coagulation existe avec l'utilisation concomitante. L'effet net de l'interaction peut changer durant les premières semaines d'administration concomitante, durant le rétablissement de l'effet thérapeutique seulement après un ajustement de dose ou avec l'arrêt de VIRAMUNE. Une surveillance étroite de l'anticoagulation est donc nécessaire.
CONTRACEPTIFS		
Acétate de médroxy-progestérone en dépôt (DMPA)	↑ névirapine ↔ DMPA	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du DMPA et de VIRAMUNE n'a été observé. L'administration concomitante du DMPA et de VIRAMUNE ne nécessite aucun ajustement de la dose. L'administration concomitante de VIRAMUNE n'a pas modifié les effets de suppression de l'ovulation du DMPA mesurés par les taux de progestérone.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Éthinylestradiol / noréthindrone	↓ éthinylestradiol ↓ noréthindrone	Les femmes qui prennent VIRAMUNE ne doivent pas recourir aux contraceptifs hormonaux oraux comme seules méthodes de contraception. Aucune dose appropriée de contraceptifs hormonaux (oraux ou sous autres formes) autres que le DMPA en association avec VIRAMUNE n'a été déterminée en termes d'innocuité et d'efficacité.
ANALGÉSIFIQUES/OPIOÏDES		
Méthadone	↓ méthadone	Les résultats d'une étude menée auprès de patients infectés par le VIH et recevant de la névirapine ont démontré que la concentration plasmatique à l'état d'équilibre de méthadone était réduite à la C _{max} et en fonction de l'exposition à la méthadone (ASC). Des cas de symptômes de sevrage ont été rapportés chez des patients recevant de la méthadone en association avec VIRAMUNE. Il faut surveiller les patients qui prennent de la méthadone quand on commence un traitement par VIRAMUNE et surveiller l'apparition de symptômes de retrait et augmenter la dose de méthadone en conséquence.
Herbes médicinales		
Millepertuis	↓ névirapine	L'administration concomitante de VIRAMUNE et de millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) ou de produits à base de millepertuis n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris VIRAMUNE, et du millepertuis peut diminuer les concentrations de l'INNTI et entraîner des concentrations sous-optimales de VIRAMUNE, ce qui peut causer une perte de la réponse virologique et une résistance possible à VIRAMUNE ou à la catégorie des INNTI. Ce phénomène est dû à la stimulation des enzymes métaboliques et/ou des protéines de transport médicamenteux par le millepertuis. Si un patient prend déjà du millepertuis, il faut donc vérifier les concentrations de névirapine et, si possible, la charge virale, et cesser l'administration de millepertuis. Les concentrations de névirapine peuvent augmenter avec l'arrêt du millepertuis. La dose de VIRAMUNE devra peut-être être ajustée. Cet effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du millepertuis.

§ = C_{min} inférieure au niveau décelable de l'analyse

↑ = Augmentation, ↓ = Diminution, □ ↔ = Aucun effet

^a Sujets pédiatriques âgés entre 6 mois et 12 ans

^b Plan à groupes parallèles; n pour VIRAMUNE +lopinavir/ritonavir, n pour lopinavir/ritonavir seuls

^c Retiré du marché au Canada

^d L'administration de VIRAMUNE à des enfants n'est pas approuvée au Canada.

Les effets de la névirapine sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants et les effets des médicaments concomitants sur la névirapine sont résumés aux tableaux 5 et 6, respectivement. Ces données sont tirées des résultats d'études sur les interactions médicamenteuses menées auprès de sujets séropositifs pour le VIH-1, sauf indication contraire.

TABLEAU 5 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques pour la névirapine en présence d'un médicament concomitant (voir le Tableau 4 pour les modifications de dose recommandées)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Posologie de VIRAMUNE	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques de la névirapine (IC 90 %)		
				ASC	C _{max}	C _{min}
				Aucun effet = 1,00		
ANTI-INFECTIEUX				ASC	C _{max}	C _{min}
Antirétroviraux						
IP						
Darunavir/ritonavir ^b	400/100 mg bid	200 mg bid	8	1,27 (1,12-1,44)	1,18 (1,02-1,37)	1,47 (1,20-1,82)
Fosamprénavir	1400 mg bid	200 mg bid	17	1,29 (1,19-1,40)	1,25 (1,14-1,37)	1,34 (1,21-1,49)
Fosamprénavir/ Ritonavir	700/100 mg bid	200 mg bid	17	1,14 (1,05-1,24)	1,13 (1,03-1,24)	1,22 (1,10-1,35)
Antibiotiques						
Clarithromycine ^a	500 mg bid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	15	1,26	1,24	1,28
Rifampicine ^a	600 mg par jour	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	14	0,42	0,50	0,32
Antifongiques						
Itraconazole ^b	200 mg par jour	200 mg par jour	12	1,02 [†] (1,00-1,06)	1,05 [†] (1,04-1,06)	1,14 (1,08-1,27) [†]
CONTRACEPTIFS						
Acétate de médroxy-progestérone en dépôt (DMPA)	150 mg aux 3 mois	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	16	1,17 (1,03-1,33)	1,19 (1,05-1,33)	--

↑ = Augmentation, ↓ = Diminution

† = Rapport moyen mesuré avec un intervalle de confiance de 95 %

^a Consulter les recommandations cliniques au Tableau 4

^b Études menées auprès de sujets en santé

TABLEAU 6 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques pour le médicament concomitant en présence de névirapine (voir le Tableau 4 pour les modifications de dose recommandées)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Posologie de VIRAMUNE	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés (IC 90 %)		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX						
Antirétroviraux						
INTI						
Didanosine	100 - 150 mg bid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	18	1,08 (0,92-1,27)	0,98 (0,79-1,21)	§
Stavudine/ Nelfinavir	30-40 mg bid 750 mg tid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	22	0,96 (0,89-1,03)	0,94 (0,86-1,03)	§
Zalcitabine ^e Zidovudine	0,125-0,25 mg tid 100-200 mg tid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	6	1,14 (0,87-1,52)	0,97 (0,75-1,25)	§
Zidovudine	100-200 mg tid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	11	0,72 (0,60-0,96)	0,70 (0,49-1,14)	§
INNTI						
Éfavirenz ^a	600 mg daily	200 mg par jour x 14 jours; 400 mg par jour x 14 jours	17	0,72 (0,66-0,86)	0,88 (0,77-1,01)	0,68 (0,65-0,81)
IP						
Darunavir/ritonavir ^d	400/100 mg bid	200 mg bid	8	1,24 (0,97-1,57)	1,40 (1,14-1,73)	1,02 (0,79-1,32)
Fosamprénavir	1400 mg bid	200 mg bid	17	0,67 (0,55-0,80)	0,75 (0,63-0,89)	0,65 (0,49-0,85)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Posologie de VIRAMUNE	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés (IC 90 %)		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX				Aucun effet = 1,00		
Antirétroviraux						
Fosamprénavir/ ritonavir	700/100 mg bid	200 mg bid	17	0,89 (0,77-1,03)	0,97 (0,85-1,10)	0,81 (0,69-0,96)
Indinavir ^a	800 mg aux 8 h	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	19	0,69 (0,61-0,78)	0,85 (0,76-0,96)	0,56 (0,47-0,67)
Lopinavir ^{a, b}	300/75 mg/m ² (lopinavir/ ritonavir) ^b	7 mg/kg ou 4 mg/kg par jour x 2 semaines; bid x 1 semaine	12, 15 ^c	0,78 (0,56-1,09)	0,86 (0,64-1,16)	0,45 (0,25-0,81)
Lopinavir ^a	400/100 mg bid (lopinavir/ ritonavir)	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid > 1 an	22, 19 ^c	0,73 (0,53-0,98)	0,81 (0,62 - 0,95)	0,54 (0,28-0,74)
Nelfinavir ^a	750 mg tid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	23	0,94 (0,78-1,14)	1,06 (0,92-1,22)	0,68 (0,50-1,05)
Métabolite nelfinavir-M8				0,38 (0,30-0,47)	0,41 (0,32-0,52)	0,34 (0,26-0,45)
Ritonavir	600 mg bid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	18	0,92 (0,79-1,07)	0,91 (0,78-1,07)	0,93 (0,76-1,14)
Saquinavir ^a	600 mg tid	200 mg par jour x 14 days; 200 mg bid x 21 jours	23	0,62 (0,53-0,89)	0,68 (0,56-0,94)	§
Inhibiteurs de l'entrée						
Maraviroc/ Lamivudine/ Tenofovir DF	Dose unique de 300 mg / 300 mg par jour/ 300 mg par jour	200 mg bid	8	1,01 (0,65 -1,55)	1,54 (0,94-2,51)	§
Antibiotiques						
Clarithromycine ^a	500 mg bid	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	15	0,69 (0,62-0,76)	0,77 (0,69-0,86)	0,44 (0,30-0,64)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Posologie de VIRAMUNE	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés (IC 90 %)		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX						
Antirétroviraux						
Métabolite 14-OH-clarithromycine				1,42 (1,16-1,73)	1,47 (1,21-1,80)	0 (0,68-1,49)
Rifabutine ^a	150 ou 300 mg par jour	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	19	1,17 (0,98-1,40)	1,28 (1,09-1,51)	1,07 (0,84-1,37)
Métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine				1,24 (0,84-1,84)	1,29 (0,98-1,68)	1,22 (0,86-1,74)
Rifampicine ^a	600 mg par jour	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	14	1,11 (0,96-1,28)	1,06 (0,91-1,22)	§
Antifongiques						
Fluconazole	200 mg par jour	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	19 ⁰	0,94 (0,88-1,01)	0,92 (0,85-0,99)	0,93 (0,86-1,01)
Itraconazole ^d	200 mg par jour ^l	200 mg daily	12	0,39 [†]	0,62 [†]	0,13 [†]
Kétoconazole ^a	400 mg par jour	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	21	0,28 (0,20-0,40)	0,56 (0,42-0,73)	§
CONTRACEPTIFS						
Éthinylœstradiol ^a et noréthindrone ^a	0,035 mg (Ortho-Novum® 1/35) 1 mg (Ortho-Novum® 1/35)	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	10	0,80 (0,67 - 0,97)	0,94 (0,79 - 1,12)	§
				0,81 (0,70 - 0,93)	0,84 (0,73 - 0,97)	§
TOXICOMANIE						
Méthadone	Posologie individualisée	200 mg par jour x 14 jours; 200 mg bid ≥ 7 jours	8	0,40 (0,31 - 0,51)	0,58 (0,50 - 0,67)	§

§ = C_{min} inférieure au niveau décelable de l'analyse

↑ = Augmentation, ↓ = Diminution, □ ↔ = Aucun effet

† = Rapport moyen mesuré avec un intervalle de confiance de 95 %

^a Consulter les recommandations cliniques au Tableau 4

^b Sujets pédiatriques âgés entre 6 mois et 12 ans

^c Plan à groupes parallèles; n pour VIRAMUNE +lopinavir/ritonavir, n pour lopinavir/ritonavir seuls

^d Études menées auprès de sujets en santé

^e Retiré du marché au Canada

En plus des interactions reconnues, il peut y avoir d'autres interactions pharmacocinétiques potentielles entre la névirapine et des médicaments d'autres classes métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. On trouvera ces interactions potentielles au Tableau 7. Bien que l'on n'ait pas mené d'études particulières sur les classes de médicaments du Tableau 7 chez des sujets séropositifs pour le VIH-1, il est justifié d'effectuer un suivi clinique supplémentaire lorsque l'on administre ces médicaments en même temps que VIRAMUNE.

TABLEAU 7 : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES POTENTIELLES : FAIRE PREUVE DE PRUDENCE; IL PEUT ÊTRE NÉCESSAIRE DE MODIFIER LA DOSE DU MÉDICAMENT ADMINISTRÉ EN CONCOMITANCE EN RAISON D'UNE RÉDUCTION POSSIBLE DE SES EFFETS CLINIQUES

Classe de médicaments	Exemples de médicaments	Commentaire clinique
Anti-arythmiques	Amiodarone, disopyramide, lidocaïne	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Anticonvulsivants	Carbamazépine, clonazépan, éthosuximide	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, nifédipine, vérapamil	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Chimiothérapie anticancéreuse	Cyclophosphamide	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Alcaloïdes de l'ergot	Ergotamine	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Immunosuppresseurs	Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Agents favorisant la motilité gastrointestinale	Cisapride*	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Agonistes des opiacés	Fentanyl	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.

* Le cisapride n'est plus commercialisé au Canada

Autres médicaments métabolisés par le CYP3A

La biotransformation de la névirapine se fait en grande partie par le métabolisme du cytochrome P450 (CYP3A>CYP2B6) et la glycuronidation avec l'induction maximale survenant 2 à 4 semaines après le début du traitement à doses multiples. Les données disponibles sur l'interaction possible entre la névirapine et les autres médicaments métabolisés en grande partie par le CYP3A sont limitées et préliminaires; par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le CYP3A lorsqu'ils sont administrés en association avec la névirapine.

Études *in vitro*

Des études menées sur des microsomes de foie humain ont indiqué que la formation de métabolites hydroxylés de la névirapine n'était pas influencée par la présence de dapsons, rifabutine, rifampicine, ni de triméthoprim/sulfaméthoxazole. Le kétoconazole et l'érythromycine avaient un effet inhibiteur significatif sur la formation de métabolites hydroxylés de la névirapine.

Interactions médicament-mode de vie

Effets sur la capacité de conduire et d'opérer de la machinerie

Aucune étude spécifique sur la capacité de conduire des véhicules et d'opérer de la machinerie n'a été menée. Cependant, les patients devraient être avisés qu'ils pourraient ressentir des effets indésirables, comme la somnolence, durant le traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on conduit une voiture ou opère de la machinerie. Si le patient ressent une somnolence, il devrait éviter d'effectuer des tâches possiblement dangereuses, comme conduire une voiture ou opérer de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait être interrompue chez les patients présentant une éruption cutanée grave ou une éruption cutanée accompagnée de symptômes constitutionnels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, boîte Mises en garde et précautions importantes**).
- Une surveillance intensive des paramètres cliniques et de laboratoire, y compris des tests de la fonction hépatique, est impérative au début du traitement et pendant les 18 premières semaines de traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).
- L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait être interrompue chez les patients qui présentent des anomalies modérées ou graves aux tests de la fonction hépatique (> 5x LSN) (à l'exception de la GGT) jusqu'à ce que les valeurs reviennent aux valeurs de départ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Posologie recommandée et modification posologique

Comprimés à libération immédiate

La dose recommandée de VIRAMUNE (névirapine) est un comprimé à 200 mg par jour, pendant les 14 premiers jours (cette période initiale est nécessaire pour diminuer le risque d'éruptions cutanées), suivi d'un comprimé à 200 mg, deux fois par jour, dans le cadre d'un schéma thérapeutique antirétroviral faisant appel à plusieurs agents médicamenteux. VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peut être pris avec ou sans nourriture. La posologie et les directives recommandées par le fabricant de l'agent antirétroviral administré en association devraient être suivies.

Comprimés à libération prolongée

Le traitement devrait être entrepris à la dose de 200 mg une fois par jour avec le comprimé VIRAMUNE à libération immédiate pendant les 14 premiers jours de traitement (cette période initiale est nécessaire pour diminuer le risque d'éruptions cutanées), suivie d'une dose de 400 mg une fois par jour avec le comprimé VIRAMUNE à libération prolongée.

Les comprimés VIRAMUNE à libération prolongée ne devraient pas être brisés ni mâchés, mais peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate et les comprimés VIRAMUNE à libération prolongée devraient être pris en association avec au moins deux autres agents antirétroviraux. Dans le cadre d'un traitement d'association, la posologie recommandée par les fabricants devrait être respectée.

Patients couramment traités par VIRAMUNE à libération immédiate deux fois par jour

Les patients qui reçoivent déjà un traitement par VIRAMUNE à libération immédiate à raison de 200 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux peuvent passer à la préparation VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux sans qu'il soit nécessaire de recourir à la période initiale par VIRAMUNE à libération immédiate.

Surveillance des patients

L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR devrait être interrompue chez les patients présentant une éruption cutanée grave ou une éruption cutanée accompagnée de symptômes constitutionnels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées). La dose de VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg par jour ne devrait pas être augmentée à 400 mg/jour chez les patients présentant une éruption cutanée durant la période initiale de traitement de 14 jours jusqu'à ce que l'éruption disparaisse. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique et Réactions cutanées). Le risque de développement d'une résistance à VIRAMUNE est inconnu lorsque l'administration quotidienne de 200 mg est poursuivie pendant plus de 14 jours.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

On n'a pas établi les doses de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR qui soient efficaces et sans danger dans les maladies rénales en phase terminale. Chez les personnes atteintes d'une telle maladie et qui ont besoin de dialyse, l'ASC de VIRAMUNE est réduite de 43,5 % après une semaine d'exposition, et il y a accumulation des métabolites hydroxy-névirapine dans le plasma. On recommande de donner une dose supplémentaire de 200 mg de VIRAMUNE à libération immédiate après chaque traitement de dialyse à ces patients. Dans l'insuffisance rénale, une étude sur une dose unique laisse croire que les patients chez qui la clairance de la créatinine était ≥ 20 mL/min n'ont pas besoin que la dose de VIRAMUNE soit modifiée. L'emploi des comprimés VIRAMUNE à libération prolongée n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients présentant une dysfonction rénale.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère n'ont pas besoin d'ajustement de la dose de VIRAMUNE; il faut toutefois faire preuve de prudence lorsque l'on administre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR à des patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée. On ne doit pas administrer VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR à des patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

Patients présentant une intolérance au lactose

Les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate renferment 636 mg de lactose par dose quotidienne maximum recommandée.

Les comprimés VIRAMUNE à libération prolongée renferment 400 mg de lactose par dose quotidienne maximum recommandée.

Les patients présentant des formes héréditaires rares d'intolérance au galactose, p. ex, galactosémie, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose, ne devraient pas prendre ce médicament.

Omission de dose

En cas d'omission de dose, les patients devraient prendre la dose oubliée dès qu'ils s'en rendent compte, puis continuer à prendre les autres doses comme d'habitude. Il ne faut pas doubler la prochaine dose.

Les patients interrompant l'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR pendant plus de 7 jours devraient reprendre le traitement à la dose recommandée, soit un comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (période initiale), suivi d'un comprimé à 200 mg deux fois par jour ou d'un comprimé à 400 mg une fois par jour.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le Centre antipoisons de votre région.

Il n'existe aucun antidote connu pour traiter un surdosage avec VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (névirapine). L'utilisation de charbon activé pourrait être utile.

Des cas de surdosage par VIRAMUNE à libération immédiate à des doses allant de 800 à 6000 mg par jour pendant un maximum de 15 jours ont été rapportés. Les patients ont présenté un œdème, un érythème noueux, de la fatigue, de la fièvre, des céphalées, de l'insomnie, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, une augmentation des transaminases et une perte pondérale. Les symptômes ont disparu suivant l'arrêt du traitement par VIRAMUNE.

Un patient a accidentellement ingéré 1200 mg/jour de VIRAMUNE pendant trois jours, puis 1800 mg le quatrième jour. Le patient a présenté une fièvre, une éruption cutanée généralisée, des nausées, des vomissements, un mal de tête, des frissons et une enflure au visage, et a été hospitalisé pendant 5 jours. Le patient s'est rétabli sans subir de séquelles.

Un autre patient a ingéré 9 comprimés (1800 mg) de VIRAMUNE par jour pendant 10 jours. Le patient a présenté une éruption cutanée (érythème noueux), un infiltrat pulmonaire, un œdème bilatéral des mains et des pieds. Il a été hospitalisé pendant 2 semaines pendant lesquelles il a subi une diurèse intense. Les manifestations ont disparu après 3 semaines.

Aucune toxicité aiguë ni séquelle n'a été signalée par un patient ayant ingéré une dose de 800 mg de VIRAMUNE pendant une journée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Absorption

La névirapine est facilement absorbée (> 90 %) après son administration orale chez des volontaires en santé et chez des adultes infectés par le VIH-1. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes en santé suivant l'administration d'une dose unique était de 93 ± 9 % (moyenne \pm écart type) pour le comprimé à 50 mg, et de 91,8 % pour la solution orale. Les concentrations plasmatiques maximales de névirapine de $2 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ ont été atteintes 4 heures suivant l'administration d'une dose unique de 200 mg. Par suite de l'administration de doses multiples, les concentrations maximales de névirapine ont semblé augmenter de façon linéaire dans la zone thérapeutique de 200 à 400 mg/jour. Des concentrations minimales de la névirapine à l'état stationnaire de $4,5 \pm 1,9$ $\mu\text{g/mL}$ (17 ± 7 μM), (n=242), ont été atteintes à la dose de 400 mg/jour.

Lorsque des comprimés VIRAMUNE à 200 mg ont été administrés à 24 adultes en santé (12 femmes, 12 hommes), ayant pris soit un petit déjeuner à teneur élevée en gras (857 kcal, 50 g de gras, 53 % des calories provenant des matières grasses) ou un antiacide (Maalox®, 30 mL), l'ampleur de l'absorption de la névirapine (ASC) était comparable à celle observée à jeun. De même, lors d'une autre étude menée auprès de patients infectés par le VIH-1 (n=6), l'exposition systémique de la névirapine en état stationnaire (ASC_τ) n'a pas été significativement modifiée par la ddi, laquelle est préparée avec un agent alcalin ayant une action tampon. VIRAMUNE peut donc être administré avec ou sans nourriture, antiacide ou ddi.

Distribution

La névirapine est très lipophile et essentiellement non ionisée au pH physiologique. Des études chez des animaux ont démontré que la névirapine est largement distribuée dans presque tous les tissus et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Après une administration intraveineuse du médicament chez des adultes en santé, le volume apparent de distribution de la névirapine était de $1,21 \pm 0,09$ L/kg, ce qui semble indiquer que la névirapine est aussi largement distribuée chez les humains. La névirapine se lie à environ 57 à 61 % aux protéines plasmatiques à une concentration plasmatique de 1 à 10 µg/mL. Les concentrations de névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain (n=6) étaient de 45 % (± 5 %) des concentrations plasmatiques; cette proportion est approximativement équivalente à la fraction ne se liant pas à la protéine plasmatique.

Métabolisme

Lors d'études *in vivo* chez des humains et d'études *in vitro* sur des microsomes de foie humain, il a été démontré que la névirapine était en grande partie biotransformée par l'entremise du métabolisme (oxydatif) du cytochrome P450 en plusieurs métabolites hydroxylés. D'après des études effectuées *in vitro* sur des microsomes de foie humain, le métabolisme oxydatif de la névirapine est assuré principalement par les iso-enzymes du cytochrome P450 de la famille CYP3A4 et CYP2B6, bien que d'autres iso-enzymes puissent jouer un rôle secondaire. Lors d'une étude de grande envergure sur le bilan et l'élimination menée auprès de huit volontaires mâles en santé ayant reçu une dose de névirapine en état stationnaire de 200 mg bid, suivie d'une dose unique de 50 mg de ¹⁴C-névirapine, environ 91,4 % \pm 10,5 % de la dose radiomarquée a été récupérée, l'urine (81,3 % \pm 11,1 %) représentant la principale voie d'élimination comparativement aux fèces (10,1 % \pm 1,5 %). Plus de 80 % de la radioactivité dans l'urine était constituée des glycuconjugués des métabolites hydroxylés. Par conséquent, le métabolisme du cytochrome P450, la glucuroconjugaison, et l'élimination urinaire des métabolites glycuconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez les humains. Seule une petite portion (< 5 %) de la radioactivité dans l'urine (représentant < 3 % de la dose totale) est constituée du composé d'origine; par conséquent, l'élimination par les reins de la névirapine joue un rôle peu important dans l'élimination du composé d'origine.

Élimination

La névirapine s'est révélée un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450 (CYP) 3A4 et 2B6. On a observé une induction d'environ 20-25 % des cytochromes CYP3A4 et CYP2B6 par la névirapine, comme l'indiquaient les résultats de tests respiratoires par érythromycine et les métabolites urinaires. L'auto-induction du métabolisme influencé par les cytochromes CYP3A4 et CYP2B6 se caractérise par une clairance orale apparente de la névirapine d'environ 1,5 à 2 fois supérieure à mesure que le traitement passe d'une dose unique à une posologie de 200 à 400 mg/jour pendant deux à quatre semaines. L'auto-induction a également entraîné une diminution correspondante de la demi-vie de phase terminale de la névirapine dans le plasma, d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après l'administration de doses multiples de 200 à 400 mg/jour.

Populations particulières et conditions

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 15 ans n'ont pas été déterminées.

Âge :

La pharmacocinétique de la névirapine chez des hommes et des femmes adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas être influencée par l'âge (18 à 68 ans); toutefois, la névirapine n'a pas fait l'objet d'étude approfondie chez des patients âgés de plus de 65 ans. La névirapine est métabolisée plus rapidement chez les enfants que chez les adultes.

Sexe :

Lors d'une étude de phase I chez des volontaires en santé (15 femmes, 15 hommes), le volume de distribution apparent ajusté selon le poids de la névirapine était plus élevé chez les sujets de sexe féminin (1,54 L/kg) que chez les sujets de sexe masculin (1,38 L/kg), ce qui laisse supposer que la névirapine était distribuée de façon plus considérable chez les sujets de sexe féminin. Cette différence était toutefois contrebalancée par une demi-vie en phase terminale un peu plus courte chez les femmes; par conséquent, la différence au niveau de la clairance orale ($24,6 \pm 7,7$ mL/kg/h chez les femmes comparé à $19,9 \pm 3,9$ mL/kg/h chez les hommes suivant l'administration d'une dose unique) ou des concentrations plasmatiques de la névirapine suivant l'administration de doses uniques ou de doses multiples n'était pas significative entre les deux sexes.

Une évaluation des concentrations plasmatiques de névirapine (données regroupées de plusieurs études cliniques) de patients infectés par le VIH-1 (37 femmes, 205 hommes) n'a révélé aucune différence significative au niveau des concentrations minimums de névirapine à l'état stationnaire (C_{minss} médiane = 4,6 µg/mL chez les femmes, 4,2 µg/mL chez les hommes) lors du traitement prolongé par névirapine à raison de 400 mg/jour.

Race :

On n'a pas étudié la pharmacocinétique de la névirapine pour connaître les effets précis de ce médicament selon l'origine ethnique. Cependant, l'évaluation des concentrations plasmatiques de

névirapine (données regroupées de plusieurs études cliniques) chez des patients infectés par le VIH-1 (27 patients de race noire, 24 d'origine hispanique et 189 patients de race blanche) n'a révélé aucune différence marquée des concentrations minimums à l'état stationnaire (C_{minss} médiane = 4,7 µg/mL chez les patients de race noire, 3,8 µg/mL chez les patients hispaniques et 4,3 µg/mL chez les patients de race blanche) lors du traitement prolongé par névirapine à raison de 400 mg/jour.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique d'une dose unique de VIRAMUNE a été comparée chez 10 sujets atteints d'une dysfonction hépatique et chez 8 sujets dont la fonction hépatique était normale. En général, les résultats laissent entrevoir qu'une dysfonction hépatique légère à modérée n'avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de VIRAMUNE. Toutefois, la pharmacocinétique de VIRAMUNE chez un sujet ayant un score de Child-Pugh de 8 et une ascite modérée à grave suggère que les patients dont la fonction hépatique s'aggrave peuvent courir un plus grand risque d'accumulation de névirapine dans la circulation générale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients souffrant d'insuffisance hépatique**).

Au cours d'une étude pharmacocinétique avec une dose unique de 200 mg de névirapine, menée auprès de patients séronégatifs pour le VIH et présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient souffrant d'insuffisance hépatique modérée et d'ascite, ce qui semble indiquer que les patients présentant des troubles de la fonction hépatique et une ascite sont prédisposés à l'accumulation de névirapine dans la circulation systémique.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique d'une dose unique de VIRAMUNE a été comparée chez 23 sujets atteints soit de dysfonction rénale légère ($50 \leq CL_{\text{cr}} < 80$ mL/min), modérée ($30 \leq CL_{\text{cr}} < 50$ mL/min) ou grave ($CL_{\text{cr}} < 30$ mL/min) ou une insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU) nécessitant une dialyse et 8 sujets ayant une fonction rénale normale ($CL_{\text{cr}} > 80$ mL/min). Une atteinte rénale (légère, modérée et grave) n'a entraîné aucun changement significatif dans la pharmacocinétique de VIRAMUNE. Toutefois, les sujets atteints d'IRSU nécessitant une dialyse avaient une réduction de 43,5 % de l'ASC de VIRAMUNE au cours d'une exposition d'une semaine. Il y a eu également une accumulation des métabolites hydroxy de névirapine dans le plasma (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients souffrant d'insuffisance rénale**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Des études sur la stabilité des substances solides ont démontré que la névirapine, en quantités importantes, est extrêmement stable. Les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg sont présentés dans des flacons de 60 comprimés et les comprimés VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg sont présentés en flacons de 30 comprimés. Les comprimés devraient être entreposés à la température de la pièce (15 à 30 °C) (59 à 86 °F). Garder les flacons bien fermés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés à libération immédiate

Les comprimés VIRAMUNE (névirapine) à libération immédiate à 200 mg sont des comprimés biconvexes blancs, de forme ovale, de 9,3 mm sur 19,1 mm. Un côté du comprimé porte l'inscription «54 193», le «54» et le «193» étant séparés d'une rainure. L'autre côté comporte simplement une rainure.

Chaque comprimé renferme 200 mg de névirapine et les ingrédients non médicinaux dioxyde de silice colloïdale, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon de sodium.

Les comprimés à libération immédiate sont présentés en flacons de 60 comprimés. Garder les flacons bien fermés.

Comprimés à libération prolongée

Les comprimés VIRAMUNE XR (névirapine) à libération prolongée à 400 mg sont des comprimés biconvexes jaunes, de forme ovale, de 9,3 mm sur 19,1 mm. Un côté du comprimé porte l'inscription «V04». L'autre côté comporte le logo de la Tour de BI.

Chaque comprimé renferme 400 mg de névirapine et les ingrédients non médicinaux lactose, hypromellose, oxyde de fer (E172) et stéarate de magnésium.

Les comprimés à libération prolongée sont présentés en flacons de 30 comprimés. Garder les flacons bien fermés.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

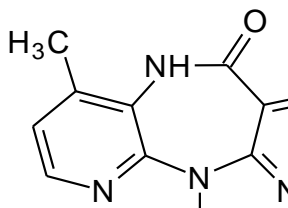
Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Dénomination D.C.I./U.S.A.N. : Névirapine
Nom chimique : 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3' e][1,4]diazépin-6-one

Formule développée :



Poids moléculaire : 266,3
Aspect physique : Poudre cristalline blanche à blanc cassé
Solubilité (mg/mL à 25 °C) :

eau	0,1
éthanol	5,5
méthanol	8,1
chloroforme	100,0
cyclohexane	0,01
hexane	0,001
40 % propylène glycol/eau	1,0

pKa : pKa₁ = 2,8; pKa₂ = -0,4

Coefficient de partage : Log K_{ow} = 1,8

Point de fusion : ~245 °C

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et plan des études

Tableau 8 : Sommaire des données relatives aux patients pour la préparation VIRAMUNE à libération immédiate (1100.1090)

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (variation)	Sexe
1100.1090	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Médicament à l'étude : névirapine à libération immédiate à 200 mg bid par voie orale	1121 sujets traités par névirapine à libération immédiate à 200 mg bid, 1128 sujets traités par placebo	Névirapine à libération immédiate à 200 mg bid : 37,7 ans, 18,0 à 71,5 ans Placebo : 36,7 ans, 17,9 à 71,8 ans	H879/F242 H902/F226

Tableau 9 : Sommaire des données relatives aux patients pour la préparation VIRAMUNE à libération immédiate (1100.1046)

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (variation)	Sexe
1100.1046	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo NVP/ZDV/ddI PBO/ZDV/ddI NVP/ZDV/PBO	Médicament à l'étude : névirapine à libération immédiate à 200 mg bid par voie orale	NVP/ZDV/ddI : 51 PBO/ZDV/ddI : 53 NVP/ZDV/PBO : 47	NVP/ZDV/ddI : 38,0 ans (22,0 à 62,0 ans) PBO/ZDV/ddI : 36,4 ans (21,0 à 54,0 ans) NVP/ZDV/PBO : 37,8 ans (25,0 à 65,0 ans)	H47/F4 H50/F3 H43/F4

Tableau 10 : Sommaire des données relatives aux patients pour la préparation VIRAMUNE à libération prolongée (1100.1486)

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (variation)	Sexe
1100.1486	Étude à répartition aléatoire, à double insu et double placebo, à groupes parallèles et à témoin actif	Médicament à l'étude : névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour par voie orale Témoin : névirapine à libération immédiate à 200 mg bid par voie orale	<u>Nombre de sujets randomisés :</u> 508 pour la névirapine à libération immédiate à 200 mg bid; 505 pour la névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour <u>Nombre de sujets à la fin de l'étude (S48) :</u> 409 pour la névirapine à libération immédiate à 200 mg bid; 421 pour la névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour	Névirapine à libération immédiate à 200 mg bid : 37,0 ans, 18 à 68 ans Névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour : 38,0 ans, 19 à 71 ans	H433/F75 H431/F74

Tableau 11 : Sommaire des données relatives aux patients pour la préparation VIRAMUNE à libération prolongée (1100.1526)

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (variation)	Sexe
1100.1526	Étude ouverte, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et à témoin actif	Médicament à l'étude : névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour par voie orale Témoin actif : Névirapine à libération immédiate à 200 mg bid par voie orale	<u>Nombre de sujets randomisés :</u> 149 pour la névirapine à libération immédiate à 200 mg bid; 296 pour la névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour <u>Nombre de sujets à la fin de l'étude (S24) :</u> 144 pour la névirapine à libération immédiate à 200 mg bid; 288 pour la névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour	Névirapine à libération immédiate à 200 mg bid : 46,0 ans, 27 à 71 ans Névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour : 46,0 ans, 22 à 78 ans	H128/F20 H244/F51

^a Pour l'étude 1100.1526, bien que 149 et 296 patients aient été randomisés pour recevoir la névirapine à libération immédiate ou à libération prolongée, respectivement, des données démographiques ne sont disponibles que pour les 148 et 295 patients ayant reçu le traitement à l'étude par névirapine à libération immédiate ou à libération prolongée, respectivement.

Essai BI 1090 (Patients présentant une infection avancée par VIH, avec ou sans traitement antirétroviral préalable).

L'essai BI 1090 était une étude contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire effectuée auprès de 2249 patients adultes présentant une numération de CD4+ < 200 cellules/mm³ au moment de la sélection. Plus de 75 % des patients avaient subi un traitement intensif en mono- ou en bithérapie avant de participer à cette étude. Dans cette étude, le traitement utilisé ressemblait à ceux que l'on utilisait avant les traitements intensifs (aussi

appelés *HAART* en anglais). L'étude BI 1090 comparait le traitement par VIRAMUNE + lamivudine au traitement par placebo + lamivudine chez des patients qui n'avaient jamais pris d'INNTI et qui prenaient aussi un autre traitement antirétroviral de fond. Dans le traitement, les doses étaient : VIRAMUNE, 200 mg par jour pendant deux semaines, puis de 200 mg deux fois par jour, ou un placebo; lamivudine, 150 mg deux fois par jour; autres antirétroviraux, doses habituelles. Les patients (âge médian : 36,5 ans; 70 % de race blanche et 79 % d'hommes) présentaient une infection avancée par VIH, et le nombre médian des cellules CD4+ était de 96 cellules/mm³; la charge virale d'ARN du VIH au départ était de 4,58 log₁₀ copies/mL (38 291 copies/mL). Avant de participer à cette étude, 45 % des patients avaient présenté une maladie définissant le sida. Aucune limite maximale à la durée du traitement antirétroviral antérieur n'a été fixée. Les 24 % de patients que l'on a perdus de façon permanente dans le suivi de l'étude ont été inclus dans les évaluations des sujets retenus au début de l'essai clinique (intention de traiter) pour ce qui est des résultats sur le plan virologique. On a qualifié les patients de répondeurs si, à 48 semaines, la charge virale avait diminué et demeurait inférieure au seuil de détection (50 copies/mL). On qualifiait de non-répondeurs les patients qui ne terminaient pas les 48 semaines de traitement, changeaient de traitement antirétroviral, ajoutaient un autre antirétroviral ou présentaient une maladie définissant le sida avant 48 semaines. La proportion de répondeurs virologiques à 48 semaines était significativement supérieure chez les patients traités par VIRAMUNE (19 %) que chez les témoins (3 %).

Des 2249 patients, 527 (23,4 %) ont commencé le traitement alors qu'ils n'avaient jamais été traités ou qu'ils n'avaient reçu que de la ZDV. Les patients présentaient une infection avancée par VIH, une numération médiane des lymphocytes CD4+ de 91 cellules/mm³ et une charge virale de l'ARN du VIH de 5,02 log₁₀ copies/mL (105 213 copies/mL). La proportion de répondeurs virologiques à 48 semaines était significativement supérieure chez les patients traités par VIRAMUNE (40 %) que chez les patients recevant le placebo (3 %).

Les changements de la numération des CD4+ par rapport aux valeurs de départ au cours d'une année de traitement était significativement supérieure dans le groupe traité par VIRAMUNE que dans le groupe placebo dans toute la population à l'étude (64 cellules/mm³ par rapport à 22 cellules/mm³, respectivement). Cela était aussi évident chez les patients qui sont entrés dans l'étude pour y suivre leur premier traitement intensif (*HAART*), qu'ils n'aient jamais subi de traitement ou qu'ils n'aient pris que de la zidovudine; les changements dans la numération des CD4+ par rapport aux valeurs de départ étaient significativement plus élevés dans le groupe VIRAMUNE que dans le groupe placebo (85 cellules/mm³ par rapport à 25 cellules/mm³, respectivement).

Dans une analyse des sujets retenus au début de l'essai clinique où le paramètre était le moment de l'apparition de la première manifestation définissant le sida ou le décès, il y a eu une amélioration de la survie sans manifestation de 28 % dans le groupe VIRAMUNE par rapport au groupe placebo (rapport de risque : 1,28; intervalle de confiance à 95 % de 1,03 à 1,58).

Essai INCAS (BI 1046 – Patients adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

L'essai INCAS (étude BI 1046) a comparé le traitement par VIRAMUNE + ZDV + ddI versus ZDV + ddI versus VIRAMUNE + ZDV chez 151 patients infectés par le VIH-1 (âge médian : 36

ans, 94 % de race blanche et 93 % d'hommes); le nombre des CD4+ était de 200 à 600 cellules/mm³ (médiane : 370 cellules/mm³); la charge virale moyenne d'ARN du VIH-1 au départ était de 4,41 log₁₀ copies/mL (25 704 copies/mL). Dans ce traitement, les doses étaient les suivantes : VIRAMUNE, 200 mg/jour pendant deux semaines, puis 200 mg deux fois par jour, ou un placebo; ZDV, 200 mg trois fois par jour; ddI, 125 ou 200 mg deux fois par jour.

À l'aide d'une analyse des sujets retenus au début de l'essai et portant sur les paramètres virologiques, on a qualifié les patients de répondeurs si, à 48 semaines, la charge virale avait diminué et demeurait inférieure au seuil de détection (400 copies/mL). On qualifiait de non-répondeurs les patients qui ne terminaient pas les 48 semaines de traitement, changeaient de traitement antirétroviral, ajoutaient un autre antirétroviral ou présentaient une maladie définissant le sida avant 48 semaines. La proportion de répondeurs virologiques à 48 semaines était significativement supérieure chez les patients traités par VIRAMUNE +ZDV + ddI (45 %) que chez ceux qui prenaient la ZDV + ddI (19 %) ou VIRAMUNE + ZDV (0 %).

Le nombre de lymphocytes CD4+ dans le groupe VIRAMUNE + ZDV + ddI avaient augmenté au-dessus des valeurs de départ de 139 cellules/mm³ en moyenne à un an, ce qui est significativement supérieur à 87 cellules/mm³ chez les patients qui avaient reçu l'association ZDV + ddI et à 6 cellules/mm³ chez ceux qui avaient pris VIRAMUNE + ZDV.

L'efficacité clinique de VIRAMUNE à libération prolongée est basée sur les données sur 48 semaines tirées d'une étude de Phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et double placebo en cours (VERxVE – Étude 1100.1486) menée auprès de patients n'ayant jamais reçu un traitement et sur les données sur 24 semaines tirées d'une étude ouverte à répartition aléatoire en cours menée auprès de patients ayant passé de la préparation VIRAMUNE sous forme de comprimés à libération immédiate administrés deux fois par jour aux comprimés VIRAMUNE à libération prolongée administrés une fois par jour (TRANxITION - Étude 1100.1526).

Patients n'ayant jamais reçu de traitement

VERxVE (Étude 1100.1486) est une étude de Phase 3 au cours de laquelle des patients n'ayant jamais auparavant reçu de traitement ont pris VIRAMUNE à libération immédiate à raison de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis ont été randomisés pour recevoir soit VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour ou VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg une fois par jour. Tous les patients recevaient un traitement de fond par ténofovir et emtricitabine. La randomisation a été stratifiée en fonction du taux d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL et $>100\ 000$ copies/mL). Les données démographiques et les caractéristiques base de la maladie sont fournies au Tableau 12.

Tableau 12 : Données démographiques et caractéristiques de base de la maladie dans l'étude 1100.1486

	VIRAMUNE à libération immédiate N=508 ^a	VIRAMUNE à libération prolongée N=505
Sexe		
Hommes	85 %	85 %
Femmes	15 %	15 %
Race		
Blanc	74 %	77 %
Noir	22 %	19 %
Asiatique	3 %	3 %
Autre ^b	1 %	2 %
Région		
Amérique du Nord	30 %	28 %
Europe	50 %	51 %
Amérique latine	10 %	12 %
Afrique	11 %	10 %
Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 de départ (log₁₀ copies/mL)		
Moyenne (ÉT)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
≤100 000	66 %	67 %
>100 000	34 %	33 %
Numération des CD4+ de départ (cellules/mm³)		
Moyenne (ÉT)	228 (86)	230 (81)
Sous-type de VIH-1		
B	71 %	75 %
Non-B	29 %	24 %

^a Comprend 2 patients qui avaient été randomisés, mais qui n'ont jamais reçu le médicament à l'insu.

^b Comprend des Amérindiens/Autochtones d'Alaska et Hawaïens/Habitants des Îles du Pacifique.

Le Tableau 13 illustre les résultats après 48 semaines de l'étude VERxVE (1100.1486). Ces résultats englobent tous les patients randomisés après la période initiale de 14 jours avec VIRAMUNE à libération immédiate ayant reçu à l'insu au moins une dose du médicament à l'étude.

Tableau 13 : Résultats après 48 semaines de l'étude 1100.1486^a

	VIRAMUNE à libération immédiate N=506	VIRAMUNE à libération prolongée N=505
Réponse virologique (ARN du VIH-1 <50 copies/mL)	75,9 %	81,0 %
Échec virologique	5,9 %	3,2 %
Jamais supprimé avant la semaine 48	2,6 %	1,0 %
Rebond	3,4 %	2,2 %
A abandonné le médicament à l'étude avant la semaine 48	18,2 %	15,8 %
Décès	0,6 %	0,2 %
Manifestations indésirables	8,3 %	6,3 %
Autre ^b	9,3 %	9,4 %

^a Comprend les patients ayant reçu à l'insu au moins une dose du médicament à l'étude après la randomisation. Les patients ayant abandonné le traitement durant la période initiale ont été exclus.

^b Comprend les patients perdus de vue au suivi, ceux ayant retiré leur consentement, ceux qui n'ont pas respecté le traitement, l'absence d'efficacité, la grossesse et autre.

À la semaine 48, le changement moyen par rapport à la valeur de départ de la numération des CD4+ était de 184 cellules/mm³ et de 197 cellules/mm³ pour les groupes recevant VIRAMUNE à libération immédiate et VIRAMUNE à libération prolongée, respectivement. La non-infériorité de la préparation à libération prolongée par rapport à la préparation à libération immédiate a été observée. La limite inférieure de l'IC 95 % pour la différence en termes de proportions de la réponse virologique était supérieure à -10 % (Tableau 14).

Le Tableau 14 illustre les résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486 en fonction de la charge virale initiale.

Tableau 14: Étude 1100.1486 – Réponse virologique soutenue à la semaine 48 (LLOQ = 50 copies/mL, corrigée Amplicor, algorithme TLOVR, FAS)

Strates de la charge virale du VIH-1 de fond (copies/mL)	Nbre de répondants/Nbre total (%)		Différence en % (IC 95 %)	Valeur <i>p</i> pour le test de non-infériorité
	NVP LI 200 BID	NVP LP 400 QD		
≤100 000	240/303 (79,2)	267/311 (85,9)	6,6 (0,7, 12,6)	-
>100 000	144/203 (70,9)	142/194 (73,2)	2,3 (-6,6, 11,1)	-
Total	384/506 (75,9)	409/505 (81,0)	4,9 (-0,1, 10,0)^a	<0,0001

^a D'après la statistique de Cochran avec correction de continuité pour le calcul de l'écart.

Patients passant de la préparation VIRAMUNE à libération immédiate à la préparation VIRAMUNE à libération prolongée

TRANxITION (Étude 1100.1526) est une étude de Phase 3 visant à évaluer l'innocuité et l'activité antivirale chez les patients passant de la préparation VIRAMUNE à libération immédiate à la préparation VIRAMUNE à libération prolongée. Dans le cadre de cette étude ouverte, 443 patients recevant déjà un traitement antiviral incluant la préparation VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour et présentant un taux d'ARN du VIH-1 <50 copies/mL ont été répartis au hasard selon un rapport 2:1 pour recevoir soit VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg une fois par jour ou VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour. Environ la moitié des patients recevaient un traitement de fond par ténofovir et emtricitabine, alors que les autres patients recevaient du sulfate d'abacavir en association avec de la lamivudine ou de la zidovudine en association avec de la lamivudine. La moitié des patients environ présentaient une exposition à VIRAMUNE à libération immédiate d'au moins 3 ans avant leur admission à l'étude 1100.1526.

À la semaine 24 après la randomisation dans l'étude TRANxITION, 92,6 % et 93,6 % des patients ayant reçu VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour ou VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg une fois par jour, respectivement, présentaient toujours un taux d'ARN du VIH-1 <50 copies/mL. La non-infériorité de la préparation à libération prolongée par rapport à la préparation à libération immédiate a été observée. La limite inférieure de l'IC 95 % pour la différence en termes de proportions de la réponse virologique était supérieure à -10 % (Tableau 15).

Tableau 15 : Étude 1100.1526 – Réponse virologique soutenue à la semaine 24 (LLOQ = 50 copies/mL, corrigée Amplicor, algorithme TLOVR, FAS)

ARV de fond	Nbre de répondants/Nbre total (%)		Différence en % (IC 95 %)
	NVP LI 200 BID	NVP LP 400 QD	
Truvada	77/82 (93,9)	145/158 (91,8)	-2,1 (-8,9, 4,6)
Combivir	29/30 (96,7)	59/63 (93,7)	-3,0 (-11,8, 5,8)
Kivexa/Epzicom	31/36 (86,1)	72/74 (97,3)	11,2 (-0,7, 23,1)
Total	137/148 (92,6)	276/295 (93,6)	1,0 (-4,3, 6,2)^a

^a D'après la statistique de Cochran avec correction de continuité pour le calcul de l'écart.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR (névirapine) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) très sélectif. L'activité enzymatique de la transcriptase inverse est nécessaire à la réplication du VIH. La névirapine se lie directement à la transcriptase inverse et inhibe les actions de l'ADN-polymérase ARN-dépendante et ADN-dépendante en perturbant le site catalytique de l'enzyme. L'activité inhibitrice de la névirapine ne fait pas concurrence à la matrice d'ADN ni aux triphosphates nucléosidiques. La névirapine n'inhibe pas la transcriptase inverse associée au VIH-2 et aux ADN-polymérases eucaryotiques (telles que les ADN-polymérases humaines α , β , γ ou δ).

Pharmacodynamie

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse présentant une activité antivirale sélective contre le VIH-1. La névirapine inhibe la réplication d'une grande variété de souches du VIH-1 dans un certain nombre de dosages cellulaires. Des isolats du VIH-1 ayant démontré une sensibilité réduite à la névirapine ont été sélectionnés dans des expériences de culture de cellules et durant des études cliniques *in vivo*.

L'activité antivirale *in vitro* de la névirapine a été mesurée dans diverses lignées cellulaires dont des cellules mononucléées du sang périphérique, des macrophages dérivés de monocytes et des lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Au cours d'études récentes sur des lymphocytes de sang provenant de cordon ombilical humain et de cellules 293 de reins d'embryons humains, les valeurs de la CI_{50} (concentration inhibitrice de 50 %) variaient entre 14 et >400 nM comparativement à des isolats de VIH-1 en laboratoire et en clinique. On a observé une diminution de la susceptibilité à la névirapine *in vitro* avec certains isolats du VIH-1 groupe M, variante A. L'activité antivirale de la névirapine contre le VIH-1, groupe M, variante E est inconnue.

On a observé avec la névirapine une activité antivirale *in vitro* contre des isolats du VIH-1, groupe M, variantes A, B, C, D, F, G et H, ainsi que des formes recombinantes circulantes (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG et CRF12_BF (valeur médiane de la CI₅₀ de 63 nM). La névirapine n'exerçait aucune activité *in vitro* contre des isolats du VIH-1 et VIH-2 du groupe O. On a observé une diminution de la susceptibilité à la névirapine *in vitro* avec certains isolats du VIH-1 groupe M, variante A. L'activité antivirale de la névirapine contre le VIH-1, groupe M, variante E est inconnue.

On a observé une activité antagoniste puissante contre le VIH-1 *in vitro* avec l'association de névirapine et d'éfavirenz, et cette activité antagoniste venait s'ajouter à celle exercée par l'inhibiteur de la protéase ritonavir ou de l'inhibiteur de la fusion enfuvirtide. La névirapine a démontré une activité additive à synergique contre le VIH lors de l'association avec les inhibiteurs de la protéase amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir et tipranavir, et avec les INTI abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine. L'activité anti-VIH-1 de la névirapine était neutralisée par le médicament anti-VHB adéfovir et par le médicament anti-VHC ribavirine *in vitro*.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la névirapine a été étudiée lors de neuf études de phase I et de deux études de phase IIA chez des adultes infectés par le VIH-1 (n=380) et chez des volontaires adultes en santé (n=119) ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 400 mg et des doses multiples allant jusqu'à 600 mg/jour (une ou deux fois par jour).

La pharmacocinétique de la névirapine se caractérise par une absorption orale rapide et presque complète, un volume de distribution apparent dépassant l'eau corporelle totale, et le sort prolongé du médicament chez l'humain. La névirapine se lie aux protéines plasmatiques selon une proportion d'environ 60 % dans une concentration plasmatique allant de 1 à 10 µg/mL. Les concentrations de névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain (n=6) étaient équivalentes à 45 % de la concentration plasmatique; cette proportion est à peu près égale à la fraction ne se liant pas à la protéine plasmatique. La névirapine est en grande partie biotransformée par l'entremise du cytochrome P450 en plusieurs métabolites hydroxylés. Des études *in vitro* semblent indiquer que la médiation de ce métabolisme est principalement assurée par le cytochrome CYP3A, bien que d'autres iso-enzymes CYP puissent jouer un rôle secondaire. La pharmacocinétique des doses multiples se caractérise par l'auto-induction métabolique des iso-enzymes du cytochrome P450 entraînant une augmentation de 1,5 à 2 fois la clairance systémique de la névirapine à mesure que le traitement passe d'une dose unique à des doses de 200 à 400 mg/jour administrées pendant deux à quatre semaines. L'auto-induction provoque également une diminution correspondante de la phase terminale de demi-vie plasmatique de la névirapine de 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures pour les doses multiples. La pharmacocinétique de la névirapine demeure à peu près linéaire pour l'éventail des doses de 200 à 400 mg/jour suivant l'induction.

La pharmacocinétique de la névirapine a été évaluée dans le cadre d'une étude à dose unique (Étude 1100.1485) portant sur VIRAMUNE à libération prolongée administré à 17 volontaires en santé. La biodisponibilité relative de la névirapine administrée à raison d'un comprimé

VIRAMUNE à libération prolongée à 400 mg, par rapport à deux comprimés VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg, était d'environ 75 %. L'étude a démontré que la préparation de névirapine à libération prolongée présente une absorption très lente avec un T_{max} moyen d'environ 24 heures comparativement à un T_{max} moyen d'environ 4 à 6 heures pour les préparations de névirapine à libération immédiate à 200 mg et à 400 mg, respectivement. La concentration plasmatique maximale moyenne de névirapine était de 2060 ng/mL lorsque mesurée en moyenne 24,5 heures après l'administration d'une dose unique de 400 mg sous forme d'un comprimé VIRAMUNE à libération prolongée comparativement à une concentration plasmatique maximale moyenne de 3150 ng/mL mesurée en moyenne 6,35 heures après l'administration d'une dose unique de 400 mg sous forme de comprimés à libération immédiate.

La pharmacocinétique de VIRAMUNE à libération prolongée a également été évaluée dans le cadre d'une étude pharmacocinétique à doses multiples (Étude 1100.1489) menée auprès de 24 patients infectés par le VIH-1 ayant passé d'un traitement chronique par VIRAMUNE à libération immédiate à VIRAMUNE à libération prolongée. L' $ASC_{0-24,ss}$ et la $C_{min,ss}$ de la névirapine mesurées après 19 jours d'administration à jeun de 400 mg une fois par jour de VIRAMUNE à libération prolongée étaient d'environ 80 % et 90 %, respectivement, par rapport à l' $ASC_{0-24,ss}$ et la $C_{min,ss}$ mesurées chez des patients ayant reçu VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour. La $C_{min,ss}$ moyenne de névirapine était de 2920 ng/mL pour la préparation à libération prolongée comparativement à 3240 ng/mL pour la préparation à libération immédiate.

Lorsque VIRAMUNE à libération prolongée a été administré avec un repas à haute teneur en gras, l' $ASC_{0-24,ss}$ et la $C_{min,ss}$ de la névirapine étaient d'environ 94 % et 98 %, respectivement, par rapport à l' $ASC_{0-24,ss}$ et la $C_{min,ss}$ mesurées chez des patients ayant reçu les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate. La différence en termes de pharmacocinétique de la névirapine observée lorsque les comprimés VIRAMUNE à libération prolongée sont administrés à jeun ou après un repas n'est pas considérée pertinente sur le plan clinique étant donné que l'efficacité virologique est fonction du maintien de la C_{min} au-dessus du seuil de 3000 ± 500 ng/mL. L'administration à jeun et après un repas satisfait à ce critère. Les comprimés VIRAMUNE à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Les effets du sexe du patient sur la pharmacocinétique de VIRAMUNE à libération prolongée ont été évalués dans le cadre de l'étude 1100.1486. Les femmes avaient tendance à présenter une concentration minimale plus élevée (environ 20 – 30 %) dans les groupes de traitement par VIRAMUNE à libération prolongée et VIRAMUNE à libération immédiate.

La pharmacocinétique de la névirapine chez des adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas changer avec l'âge (18 à 68 ans). Les patients de race noire (n=80/groupe) dans l'étude 1100.1486 présentaient une concentration minimale plus élevée d'environ 30 % comparativement aux patients de race blanche (250-325 patients/groupe) dans les groupes de traitement par VIRAMUNE à libération immédiate et VIRAMUNE à libération prolongée sur une période de 48 semaines de traitement à raison de 400 mg/jour.

L'emploi de VIRAMUNE à libération prolongée n'a pas fait l'objet d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique ou de dysfonction rénale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique d'une dose unique de VIRAMUNE à libération immédiate a été comparée chez 23 sujets atteints soit de dysfonction rénale légère ($50 \leq$ clairance de la créatinine < 80 mL/min), modérée ($30 \leq$ clairance de la créatinine < 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) nécessitant une dialyse et 8 sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 mL/min). Une atteinte rénale (légère, modérée et grave) n'a entraîné aucun changement significatif dans la pharmacocinétique de la névirapine. Toutefois, les sujets atteints d'IRSU nécessitant une dialyse avaient une réduction de 43,5 % de l'ASC de VIRAMUNE au cours d'une exposition d'une semaine. Il y a eu également une accumulation des métabolites hydroxy de névirapine dans le plasma. Dans le cas de dysfonction rénale, une étude à dose unique suggère que les patients dont la clairance de la créatinine est de 20 mL/min n'ont pas besoin d'ajuster la posologie de VIRAMUNE. L'emploi de VIRAMUNE sous forme de comprimés à libération prolongée n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une dysfonction rénale.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'une dose unique de VIRAMUNE a été comparée chez 10 sujets atteints d'une dysfonction hépatique et chez 8 sujets dont la fonction hépatique était normale. En général, les résultats laissent entrevoir que pour les patients atteints d'une dysfonction légère à modérée, définie selon un score de ≤ 7 de la classification de Child-Pugh, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de VIRAMUNE. Toutefois, la pharmacocinétique de VIRAMUNE chez un sujet ayant un score de Child-Pugh de 8 et une ascite modérée à grave suggère que les patients dont la fonction hépatique s'aggrave peuvent courir un plus grand risque d'accumulation de névirapine dans la circulation générale.

Au cours d'une étude pharmacocinétique avec une dose unique de VIRAMUNE à 200 mg sous forme de comprimés à libération immédiate menée auprès de patients séronégatifs pour le VIH et présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient souffrant d'insuffisance hépatique modérée et d'ascite, ce qui semble indiquer que les patients présentant des troubles de la fonction hépatique et une ascite sont prédisposés à l'accumulation de névirapine dans la circulation systémique.

Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est administré aux patients souffrant d'une dysfonction hépatique modérée. VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devrait pas être administré aux patients souffrant d'une dysfonction hépatique grave.

Analyse spéciale

Sexe

Lors d'une étude de phase I chez des volontaires en santé (15 femmes, 15 hommes), le volume de distribution apparent ajusté selon le poids de la névirapine était plus élevé chez les sujets de sexe féminin (1,54 L/kg) que chez les sujets de sexe masculin (1,38 L/kg), ($p=0,001$, test de Wilcoxon), ce qui laisse supposer que la névirapine était distribuée de façon plus considérable chez les sujets de sexe féminin. Cette différence était toutefois contrebalancée par une demi-vie en phase terminale un peu plus courte chez les femmes; par conséquent, la différence au niveau de la clairance orale ou des concentrations plasmatiques de la névirapine suivant l'administration de doses uniques ou de doses multiples n'était pas significative entre les deux sexes. De plus, l'évaluation des concentrations plasmatiques de névirapine (données regroupées de plusieurs études cliniques) de patients infectés par le VIH-1 (37 femmes, 205 hommes) n'a révélé aucune différence significative au niveau des concentrations minimums de névirapine à l'état stationnaire (C_{minss} médiane = 4,6 µg/mL chez les femmes, 4,2 µg/mL chez les hommes) lors du traitement prolongé par névirapine à raison de 400 mg/jour.

Âge

La pharmacocinétique de la névirapine chez des hommes et des femmes adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas être influencée par l'âge (18 à 68 ans); toutefois, la névirapine n'a pas fait l'objet d'étude approfondie chez des patients âgés de plus de 65 ans. La névirapine est métabolisée plus rapidement chez les enfants que chez les adultes.

Groupe ethnique

Une évaluation des concentrations plasmatiques de névirapine (données regroupées de plusieurs études cliniques) chez des patients infectés par le VIH-1 (27 patients de race noire, 24 d'origine hispanique et 189 patients de race blanche) n'a révélé aucune différence marquée des concentrations minimales à l'état stationnaire (C_{minss} médiane = 4,7 µg/mL chez les patients de race noire, 3,8 µg/mL chez les patients hispaniques et 4,3 µg/mL chez les patients de race blanche) lors du traitement prolongé par névirapine à raison de 400 mg/jour. Cependant, on n'a pas étudié la pharmacocinétique de la névirapine pour connaître les effets précis de ce médicament selon l'origine ethnique.

VIROLOGIE

Résistance

Des isolats du VIH avec sensibilité réduite (100 à 250 fois) à la névirapine ont été révélés *in vitro*. Une analyse génotypique a démontré des mutations du gène Y181C et/ou V106A de la transcriptase inverse du VIH-1, selon la souche du virus et la lignée cellulaire utilisées. La période précédant l'apparition de la résistance à la névirapine *in vitro* n'a pas été modifiée lorsque la sélection comprenait la névirapine en association avec divers autres INTI.

Des changements phénotypiques ou génotypiques des isolats du VIH-1 de patients n'ayant jamais été traités auparavant et ayant reçu VIRAMUNE à libération immédiate (n=24) ou VIRAMUNE à libération immédiate et ZDV (n=14) ont été surveillés pendant 1 ou \geq 12 semaines lors d'études de phase I/II. Après une semaine de traitement par la névirapine, des isolats de 3 patients sur 3 présentaient une diminution de la sensibilité à la névirapine *in vitro*; au moins une mutation de la transcriptase inverse aux acides aminés 103, 106, 108, 181, 188 et 190 a été détectée chez certains patients après seulement 2 semaines de traitement. À la huitième semaine de la monothérapie par névirapine, 100 % des patients testés (n=24) présentaient des isolats du VIH avec une diminution de > 100 fois de la sensibilité à la névirapine *in vitro* comparativement à la valeur initiale, ainsi qu'au moins une mutation de la résistance à la transcriptase inverse associée à la névirapine; 19 patients sur 24 (80 %) présentaient des isolats avec une mutation à la position 181, peu importe la dose administrée.

La prévalence de la résistance phénotypique au médicament a été évaluée chez 60 patients ayant une réapparition des symptômes viraux après avoir reçu un inhibiteur de la protéase ou la névirapine. Les tests de résistance ont été effectués dans les 36 semaines de la réapparition des symptômes viraux classés comme une augmentation subséquente à > 500 copies/mL suivie d'une diminution initiale de la charge virale à < 500 copies/mL ou une réapparition virale de $\geq 0,5 \log_{10}$ suivie d'une diminution initiale de $\geq 1,0 \log_{10}$. Au total, 88,9 % ayant reçu la névirapine avaient des souches dont la sensibilité au médicament était réduite. En général, 46 patients (76,7 %) avaient une souche résistante à ≥ 1 médicament de leur traitement initial par inhibiteur de la protéase ou par névirapine. Des 53 patients qui ont continué le traitement au moment de l'étude (40 avaient passé à une association médicamenteuse différente au départ), 6 avaient des isolats sensibles à tous les médicaments qu'ils avaient reçus.

L'analyse génotypique d'isolats provenant de patients n'ayant jamais pris d'agent antirétroviral présentant une réapparition des symptômes viraux (n=71) et recevant de la névirapine une fois par jour (n=25) ou deux fois par jour (n=46) en association avec de la lamivudine et de la stavudine (étude 2NN) pendant 48 semaines a démontré que les isolats de 8 patients sur 25 et 23 patients sur 46, respectivement, contenait au moins l'une des mutations de la résistance associées aux INNTI suivantes : Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

Une analyse génotypique a été effectuée sur des isolats provenant de 86 patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et ayant abandonné l'étude VERxVE (1100.1486) après avoir obtenu un échec virologique (rebond, réponse partielle), en raison d'une manifestation indésirable ou ayant présenté une augmentation transitoire de la charge virale pendant la période de l'étude. L'analyse de ces échantillons de patients traités par VIRAMUNE à libération immédiate deux fois par jour ou VIRAMUNE à libération prolongée une fois par jour en association avec du ténofovir et de l'emtricitabine a démontré que les isolats de 50 patients présentaient des mutations résistantes au traitement par névirapine. Sur ces 50 patients, 28 ont développé une résistance à l'éfavirenz et 39 une résistance à l'étravirine (la mutation résistante survenant le plus couramment était Y181C). Il n'y avait aucune différence selon la préparation administrée (libération immédiate deux fois par jour ou libération prolongée une fois par jour).

Les mutations observées à l'échec thérapeutique étaient celles anticipées avec un traitement à base de névirapine. Deux nouvelles substitutions de codons associées précédemment à une résistance à la névirapine ont été observées : un patient avec Y181I dans le groupe traité par VIRAMUNE à libération prolongée et un patient avec Y188N dans le groupe recevant VIRAMUNE à libération immédiate; la résistance à la névirapine a été confirmée par phénotype.

Résistance croisée

L'apparition rapide de souches de VIH présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée *in vitro*. Les données sur la résistance croisée entre l'INNTI névirapine et les inhibiteurs de la transcriptase inverse de type analogue nucléosidique sont très limitées. Chez quatre patients, des isolats résistants à la ZDV testés *in vitro* ont conservé une sensibilité à la névirapine, et chez six patients, des isolats résistants à la névirapine étaient sensibles à la ZDV et à la ddI. Un cas de résistance double à la ZDV et à la névirapine, incluant transmission, a été rapporté.

La résistance croisée entre la névirapine et les inhibiteurs de la protéase du VIH est peu probable puisque les enzymes cibles sont différents.

La résistance croisée entre les INNTI qui sont actuellement homologués est très vaste. D'après des données sur la résistance génotypique, la plupart des patients chez qui un traitement par les INNTI échoue sont infectés par des souches du virus qui expriment une résistance croisée aux autres INNTI.

La névirapine ne doit pas être utilisée en monothérapie pour traiter l'infection par VIH ni comme seul traitement d'appoint en cas d'échec thérapeutique. Comme c'est le cas avec tous les autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, un virus résistant se manifeste rapidement lorsque la névirapine est administrée en monothérapie. Il faut tenir compte du risque de résistance croisée au moment de choisir les nouveaux agents antirétroviraux qui seront administrés en association avec la névirapine. À l'interruption d'un traitement antirétroviral à base de névirapine, la longue demi-vie de la névirapine devrait être prise en considération; si l'on interrompt l'administration d'antirétroviraux dont la demi-vie est plus courte que celle de la névirapine, des concentrations plasmatiques faibles de névirapine pourraient persister pendant une semaine ou plus et une résistance pourrait survenir.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë, sous-chronique et chronique chez les animaux de laboratoire

Des études sur la toxicité orale aiguë effectuées chez des souris, des rats, des chiens et des singes ont révélé que la concentration à laquelle aucun effet ne peut être observé (NOEL) était de 200 mg/kg, et qu'il n'y a eu aucun décès chez ces animaux lorsque des doses uniques allant de 50 à 400 mg/kg ont été administrées par voie orale. Ces études indiquent que la sensibilité selon l'espèce d'animal était la suivante (par ordre décroissant de sensibilité) : rat > chien > souris > singe. Les NOEL sous-chroniques non cliniques étaient de 5 à < 650 mg/kg/jour chez les souris,

les rats et les chiens. La dose maximale tolérée (DMT) était de 25 à 1500 mg/kg/jour chez les mêmes espèces. Des études chroniques chez le rat et le chien ont indiqué que le foie et le système hématopoïétique sont parmi les organes cibles, avec des NOEL de 5,50 mg/kg/jour et des DMT de 50 à 200 mg/kg/jour.

Il n'y avait aucune preuve de tératogénicité lors des études sur la reproduction menées auprès de rats et de lapins ayant reçu des doses orales pouvant atteindre 50 et 300 mg/kg/jour de névirapine. Chez les rats, une baisse significative du poids corporel du fœtus a été observée aux doses permettant d'obtenir une exposition systémique environ 50 % plus élevée, selon l'ASC, que celle observée à la dose clinique recommandée. La toxicité maternelle et les effets observables sur la croissance fœtale n'ont pas été détectés chez le rat à l'exposition systémique équivalant à celle observée à la dose recommandée chez les humains, ni chez le lapin à l'exposition systémique environ 50 % plus élevée que celle observée à la dose recommandée chez les humains.

RÉFÉRENCES

1. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. The Antiretroviral Pregnancy Registry interim report for 1 January 1980 through 31 July 2007 (issued: December 2007). www.APRegistry.com; Wilmington: Registry Coordinating Center 2007.
2. Balzarini J, Karlsson A, Perez-Perez MJ, Camarasa MJ, Tarpley WG, Clercq E de. Treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected cells with combinations of HIV-1-specific inhibitors results in a different resistance pattern than does treatment with single-drug therapy. *J Virol* 1993;67(9):5353-5359.
3. Conway B, Wainberg MA, Hall D et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001;15(10):1269-1274.
4. Cvetkovic RS, Goa KL Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63(8):769-802 (P03-04007).
5. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH, Timpone J, Myers M, Basgoz N, Niu M, Hirsch MS. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1996;124(12):1019-1030.
6. Esnouf R, Ren J, Ross C, Jones Y, Stammers D, Stuart D. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nature Struct Biol* 1995;2(4):303-308.
7. Henry K, Erice A, Tierney C et al. A randomised, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 339-349.
8. Imrie, A., Beveridge, A., Genn, W., et al. Transmission of humane immunodeficiency virus type 1 resistant to nevirapine and zidovudine. Sydney Primary HIV Injection Study Group. *J Infect Dis.*, 1997; 175(6):1502-1506.
9. Kopp EB, Miglietta JJ, Shrutkowski AG, Shih CK, Grob PM, Skoog MT. Steady state kinetics and inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by a non-nucleoside dipyrroldiazepinone, BI-RG-587, using a heteropolymeric template. *Nucleic Acids Res* 1991;19(11):3035-3039.
10. Larder BA. 3'-Azido-3'-deoxythymidine resistance suppressed by a mutation conferring human immunodeficiency virus type 1 resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(12):2664-2669.

11. Lepri AC, Sabin CA, Staszewski S et al. Resistance profiles in patients with viral rebound on potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis.*, 2000;181:1143-1147.
12. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, et al. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med* 2004;5(3):180-184 (P04-08779).
13. Mascolini M. FDA's antiviral drugs advisory committee recommended approval of the first non-nucleoside RT inhibitor - in combination with nucleosides. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1996;2(7):8-13.
14. Merrill DP, Moonis M, Chou TC, Hirsch MS. Lamivudine or stavudine in two-and three-drug combinations against human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *J Infect Dis* 1996;173(2):355-364.
15. Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, Grozinger K, Skoog M, Wu JC, Shi CK, Eckner K, Hattox S, Adams J, Rosethal AS, Faanes R, Eckner RJ, Koup RA, Sullivan JL. Inhibition of HIV-I replication by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 1990;250:1411-1413.
16. Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, Wainberg MA, Smith D, Robinson P, Hall D, Myers M, Lange JMA. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA* 1998;279(12):930-937.
17. Piscitelli, S., Burstein, A., Chaitt, D., et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *The Lancet* 2000;355:547-548.
18. Richman DD. Resistance of clinical isolates of human immunodeficiencyvirus to antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(6):1207-1213.
19. Richman DD, Havlir D, Corbeil J, Looney D, Ignacio C, Spector SA, Sullivan J, Cheeseman S, Barringer K, Pauletti D, Shih CK, Myers M, Griffin J. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *J Virol* 1994;68(3):1660-1666.
20. Richman D, Rosenthal AS, Skoog M, Eckner RJ, Chou TC, Sabo JP, Merluzzi VJ. BI-RG-587 is active against zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 and synergistic with zidovudine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(2):305-308.
21. Richman D, Shih CK, Lowy I, Rose J, Prodanovich P, Goff S, Griffin J. Human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to nonnucleoside inhibitors of reverse transcriptase arise in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(24):11241-11245.

22. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelsman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):216-223 (P04-04195).
23. Shih CK, Rose JM, Hansen GL, Wu JC, Bacolla A, Griffin JA. Chimeric human immuno-deficiency virus type 1/type 2 reverse transcriptases display reversed sensitivity to non-nucleoside analog inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(21):9878-9882.
24. Skoog MT, Hargrave KD, Miglietta JJ, Kopp EB, Merluzzi VJ. Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase and virus replication by a non-nucleoside dipyridodiazepinone BI-RG-587 (Nevirapine). *Med Res Rev* 1992;12(1):27-40.
25. Stocker H, Kruse G, Krecke P et al. Nevirapine Significantly Reduces the Levels of Racemic Methadone and (*R*)-Methadone in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Nov. 2004, p. 4148–4153
26. Van Leth F, Phanuphak K, Baraldi, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *The Lancet*: Vol 363, April 17, 2004, p. 1253-1263.
27. Veldkamp AI, Veverling GJ, Lange JMA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virologic response in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2001, 15:1089-1095.
28. Serious Adverse Events Attributed to Nevirapine Regimens for Postexposure Prophylaxis After HIV Exposure. *MMWR* 2001; 49 (no. 51 & 52). 119. Kappelhoff BS, Leth F van, MacGregor TR, Lange JMA, Beijnen JH, Huitema ADR.
29. Droste JAH, Kearney BP, Hekster YA, Burger DM. Assessment of drug-drug interactions between tenofovir disoproxil fumarate and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors nevirapine and efavirenz in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(1), 37-43 (2006). (P06-01598)
30. Rittweger M, Arasteh K. Clinical pharmacokinetics of darunavir. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(9):739-756. (P07-11650)
31. DeJesus E, Piliero PJ, Summers K, Wire MB, Stein DS, Masterman A, Lou Y, Min SS, Shelton MJ. Interaction between fosamprenavir, with and without ritonavir, and nevirapine in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(9):3157-3159. (P07-07158)
32. Dailly E, Raffi F, Biron C, Allavena C, Jolliet P. Impact of nevirapine or efavirenz co-administration on ritonavir-boosted amprenavir pharmacokinetics in HIV-infected patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22(1):101-104. (P08-03751)

33. Monographie de Fuzeon[®] (enfuvirtide). Hoffmann-La Roche Limitée. 30 octobre 2007.
34. Monographie de Celsentri[®] (maraviroc). ViiV Healthcare ULC. 15 décembre 2009.
35. Jaruratanasiriku, S. and Sriwiryajan, S. Pharmacokinetic study of the interaction between itraconazole and nevirapine; *Eur-J-Clin-Pharmacol*, 2007 63, (5), p. 451-6 (P07-04820)
36. Piscitelli S, Burstein A, Chaitt D, Alfaro R, Falloon J. Indinavir concentrations and St. John's wort. *The Lancet* 2000;355:547-548. (S00-2000)
37. Cvetkovic RS, Goa KL Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63(8):769-802. (P03-04007)
38. Monographie de Invirase[®] (mésylate de saquinavir). Hoffmann-La Roche Limitée. 2 décembre 2009.
39. Monographie de Isentress[®] (raltégravir). Merck Frosst Canada Ltée. 24 septembre 2009.
40. Fulco PP, Zingone MM, Higginson RT. Possible Antiretroviral Therapy–Warfarin Drug Interaction. *Pharmacotherapy* 2008;28(7):945–949.
41. Monographie de Telzir[®] (fosamprénavir). ViiV Healthcare ULC. 10 décembre 2009.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

PrViramune®

(névirapine) – Comprimés à libération immédiate

PrViramune® XR

(névirapine) – Comprimés à libération prolongée

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

VEUILLEZ LIRE CE FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS ATTENTIVEMENT AVANT DE PRENDRE VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, ET CE, MÊME SI VOUS VENEZ DE RENOUELER VOTRE ORDONNANCE ÉTANT DONNÉ QUE CERTAINS RENSEIGNEMENTS ONT PEUT-ÊTRE CHANGÉ. ÉTANT DONNÉ QUE VIRAMUNE OU VIRAMUNE XR EST TOUJOURS ADMINISTRÉ AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS, IL EST ÉGALEMENT IMPORTANT DE LIRE LES RENSEIGNEMENTS FOURNIS AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS AVANT DE PRENDRE VIRAMUNE OU VIRAMUNE XR. SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS, VEUILLEZ CONSULTER VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus qui cause le SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise).

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne permet pas de guérir le VIH ni le SIDA, et on ne sait pas encore si ce médicament vous aidera à vivre plus longtemps avec le VIH. Les personnes qui prennent VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peuvent toujours contracter certaines infections observées couramment chez les personnes infectées par le VIH (infections opportunistes). Par conséquent, il est très important d'être suivi par un médecin.

Comment agit ce médicament :

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est un type de médicaments anti-VIH appelé «inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse» (INNTI). Il agit en réduisant la concentration de VIH dans le sang («charge virale»). Vous devez prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR avec d'autres médicaments anti-VIH. En association avec d'autres médicaments anti-VIH, VIRAMUNE ou

VIRAMUNE XR peut réduire la charge virale et augmenter le nombre de cellules CD4 («lymphocytes T»). Les cellules CD4 sont un type de cellules dans le sang qui favorisent l'immunité. VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peut ne pas avoir ces effets chez tous les patients.

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne permet pas de guérir l'infection par VIH.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la névirapine ou aux composants du produit (voir **Ingrédients non médicinaux**).
- Si vous souffrez de problèmes hépatiques graves.
- Si vous avez une forme héréditaire rare de galactosémie, d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose et du déficit en lactase de Lapp, puisque ce produit renferme du lactose.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la névirapine ou à ses composants (voir la section **Ingrédients non médicinaux**). L'administration de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR doit être interrompue de façon permanente si vous présentez des éruptions cutanées graves accompagnées de symptômes tels que malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, œdème (enflure) du visage, lésions buccales, conjonctivite, et/ou hépatite, éosinophilie (augmentation du nombre de globules blancs nommés éosinophiles dans le sang), granulocytopenie (diminution du nombre de globules blancs nommés granulocytes dans le sang), lymphadénopathie (enflure des ganglions lymphatiques) et trouble rénal (reins ne fonctionnant pas normalement); les patients doivent alors consulter un médecin sans tarder (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Vous ne devez pas prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) puisque les concentrations sanguines de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR pourraient diminuer.

Ingrédient actif :

Les comprimés VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR renferment l'ingrédient actif névirapine.

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés VIRAMUNE à libération immédiate :
Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, glycolate d'amidon de sodium, lactose, povidone et stéarate de magnésium.

Comprimés VIRAMUNE XR à libération prolongée :

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : hypromellose, lactose, oxyde de fer (E172) et stéarate de magnésium.

Présentation :

VIRAMUNE (névirapine) est présenté sous forme d'un comprimé à libération immédiate renfermant 200 mg de névirapine.

VIRAMUNE XR est présenté sous forme d'un comprimé à libération prolongée renfermant 400 mg de névirapine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Une hépatotoxicité grave, menaçant la vie et, dans certains cas, mortelle, notamment au cours des 18 premières semaines de traitement, a été observée chez des patients recevant VIRAMUNE, y compris les femmes enceintes recevant un traitement chronique par VIRAMUNE en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Les femmes et les patients dont la numération des lymphocytes CD4 est plus élevée au début du traitement peuvent être plus susceptibles de présenter des problèmes hépatiques (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

Des réactions cutanées et allergiques graves, y compris des cas mortels, sont survenus, accompagnés de symptômes tels qu'éruptions cutanées graves avec fièvre, fatigue, douleur musculaire/articulaire, œdème du visage, hépatite (inflammation du foie), troubles sanguins et rénaux. Si vous présentez ces symptômes, cessez de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et consultez immédiatement votre médecin.

Dans de rares cas, les troubles du foie ont entraîné une insuffisance du foie, ce qui peut mener à une greffe du foie ou le décès. Par conséquent, si vous avez un des symptômes suivants, cessez de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et communiquez immédiatement avec votre médecin :

- malaise général ou symptômes pseudo-grippaux
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux
- fatigue
- urine foncée
- nausées (malaise à l'estomac)
- selles pâles
- perte d'appétit
- douleur ou sensibilité au toucher sur le côté droit sous les côtes

Votre médecin devrait vous examiner et vous faire subir des tests de la fonction hépatique (tests sanguins) régulièrement dans les 18 premières semaines de traitement. Des tests visant à détecter tout trouble du foie devraient être effectués tout au long de votre traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

Éruptions cutanées

L'éruption cutanée est l'effet secondaire le plus fréquemment associé à VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. La plupart des éruptions cutanées apparaissent au cours des 6 premières semaines de traitement. Chez un petit nombre de patients, **l'éruption cutanée peut être grave et même mortelle.** Par conséquent, **si vous avez une éruption et un des symptômes suivants, cessez de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR et communiquez immédiatement avec votre médecin.**

- malaise général ou symptômes pseudo-grippaux
- ampoules
- fièvre
- ulcérations buccales
- douleurs musculaires ou articulaires
- enflure du visage
- conjonctivite (yeux rouges ou enflammés, comme une kératoconjonctivite)
- fatigue
- tout symptôme signalant un trouble hépatique discuté ci-haut

Si votre médecin vous demande d'interrompre votre traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR en raison de réactions hépatiques ou cutanées graves, vous ne devriez plus jamais prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

Cette liste d'effets secondaires associés à VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR n'est pas complète. Voir la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** pour de plus amples détails. Avisez votre médecin si vous présentez des effets secondaires avec l'utilisation de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

AVANT de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, vous devriez discuter avec votre médecin ou pharmacien si :

- vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie, particulièrement une infection par le virus de l'hépatite B ou C;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez; **il est déconseillé aux femmes séropositives pour le VIH d'allaiter afin d'éviter de transmettre le virus au nourrisson;**
- vous prenez des médicaments, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les remèdes à base de plantes médicinales ou homéopathiques;
- vous avez des allergies alimentaires ou médicamenteuses.
- vous recevez un traitement par dialyse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent affecter l'efficacité de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR comprennent :

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peut affecter l'effet de certains médicaments, et certains médicaments peuvent affecter l'effet de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR. Veuillez mentionner aux médecins ou pharmaciens que vous consultez **tous** les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments achetés sans ordonnance et les suppléments vitaminiques et à base de plantes médicinales.

Ne prenez **pas** de kétoconazole, de rifampicine, d'éfavirenz, de delavirdine, d'etravirine, de rilpivirine, d'elvitegravir (en association avec du cobicistat) ni de boceprevir avec VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR.

Si vous prenez de la clarithromycine, du fluconazole, de la méthadone, de la rifabutine, de l'indinavir, du lopinavir/ritonavir, du saquinavir ou de l'itraconazole, veuillez en informer votre médecin.

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR pourrait ne pas être efficace dans votre cas ou nécessiter une surveillance étroite.

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Par conséquent, les femmes qui prennent VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR ne devraient pas utiliser de contraceptifs oraux ou toute autre méthode de contraception hormonale. D'autres moyens de contraception (méthodes de barrière) doivent être utilisés.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adulte :

Veuillez suivre à la lettre les directives de votre médecin ou de votre pharmacien quant à la quantité et la fréquence d'administration. Ces renseignements se retrouvent habituellement sur l'étiquette. Si vous n'êtes pas certain de la dose à prendre, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Comprimés VIRAMUNE à libération immédiate :

En règle générale, vous devez avaler un comprimé (200 mg) une fois par jour durant la période initiale de 14 jours (cette période initiale devrait être respectée étant donné qu'il a été démontré qu'elle permet de diminuer la fréquence des éruptions cutanées), puis prendre un comprimé à 200 mg deux fois par jour dans le cadre d'un programme thérapeutique à médicaments multiples. Les comprimés VIRAMUNE à libération immédiate peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Comprimés VIRAMUNE XR à libération prolongée:

Vous devez avaler un comprimé VIRAMUNE à libération immédiate à 200 mg une fois par jour durant la période initiale de 14 jours afin de diminuer la fréquence des éruptions cutanées, puis prendre un comprimé VIRAMUNE XR à libération prolongée à

400 mg une fois par jour. Les comprimés VIRAMUNE XR à libération prolongée ne doivent pas être brisés ni mâchés. Les comprimés VIRAMUNE XR à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Il est important d'adhérer strictement à la dose unique quotidienne au cours des 14 premiers jours de traitement. Ne commencez pas à prendre VIRAMUNE à 200 mg deux fois par jour ou VIRAMUNE XR à 400 mg une fois par jour si vous présentez des symptômes affectant le foie ou des réactions cutanées (voir **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**). La posologie recommandée par le fabricant doit être respectée et une surveillance des autres médicaments antirétroviraux administrés est nécessaire.

Patients passant aux comprimés VIRAMUNE XR à libération prolongée :

Les patients qui reçoivent déjà un traitement par VIRAMUNE à libération immédiate à raison de 200 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux peuvent passer à la préparation VIRAMUNE XR à libération prolongée à 400 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux sans qu'il soit nécessaire de recourir à la période initiale par VIRAMUNE à libération immédiate.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (p. ex., un médecin), ou le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoisons le plus près, même si vous n'avez aucun symptôme.

Omission de dose :

Si vous sautez une dose : Si vous oubliez de prendre votre médicament, veuillez prendre la dose aussitôt que vous vous en apercevez. Puis, continuez le traitement de façon normale; ne doublez pas la dose suivante.

S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose omise. Reprenez plutôt votre traitement régulier en prenant la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous cessez de prendre VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR pendant plus de 7 jours, vous devriez demander à votre médecin de vous indiquer la dose à prendre avant de recommencer votre traitement par VIRAMUNE. Il est possible que vous deviez recommencer à prendre VIRAMUNE à 200 mg une fois par jour.

Étant donné que VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR n'empêche pas la transmission du VIH à d'autres personnes, évitez les activités qui pourraient permettre de propager l'infection par VIH. Évitez de partager des seringues, du matériel d'injection ou tout autre objet personnel pouvant avoir été en contact avec du sang ou des liquides organiques comme, par exemple, des brosses à dents et des lames de rasoir. De plus, adoptez toujours des pratiques sexuelles sans risque en utilisant un condom en latex ou en polyuréthane afin de minimiser le risque de contact avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Ce médicament vous a été prescrit spécifiquement. Ne le donnez jamais à une autre personne, et ce, même si elle ressent les mêmes symptômes que vous.

Veillez prendre vos médicaments tels que prescrits par votre médecin. Ne modifiez pas la dose sans en discuter au préalable avec votre médecin.

Ne prenez pas d'autres médicaments, y compris ceux disponibles avec ou sans ordonnance, les remèdes à base de plantes médicinales ou homéopathiques, sans l'avis de votre médecin. Vous devez également aviser tout autre médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez que vous prenez ce médicament.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

Si vous avez des questions au sujet de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR peut causer des lésions hépatiques et des réactions cutanées graves, pouvant parfois causer la mort. Tous les patients peuvent présenter ces effets secondaires, mais certains patients sont plus prédisposés que d'autres. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les autres effets secondaires courants observés avec VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR sont : nausées, fatigue, fièvre, maux de tête, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, éruptions cutanées et démangeaisons, myalgie (douleur musculaire) et arthralgie (douleur articulaire). Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. N'hésitez pas à demander d'autres renseignements à votre médecin ou pharmacien.

Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, une baisse de la numération des globules rouges ou des globules blancs nommés granulocytes, une baisse de la concentration sanguine de phosphore, une augmentation de la tension artérielle et une hypersensibilité, notamment une réaction allergique grave caractérisée par une enflure du visage, peuvent également survenir.

Si vous ne vous sentez pas bien ou si vous présentez des symptômes qui vous inquiètent, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin.

VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR est associé à un risque de somnolence. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner des machines si vous ressentez une somnolence.

Avisez toujours votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez des effets indésirables après la prise de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, même ceux qui ne sont pas mentionnés ci-dessus.

Des changements au niveau de la distribution de la graisse corporelle ont été observés chez certains patients qui reçoivent un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent comprendre l'accumulation de graisse dans le haut du dos et le cou (bosse de bison), les seins et autour du tronc. Une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. À ce jour, la cause et les effets à long terme sur la santé ne sont pas connus.

Il est possible que les ingrédients inactifs des comprimés VIRAMUNE XR à libération prolongée soient éliminés dans les selles sous forme de masse molle hydratée ayant l'apparence d'un comprimé entier. Ne vous inquiétez pas si cela se produit.

Veillez consulter immédiatement votre médecin si vous éprouvez tout symptôme mentionné ci-haut ou qui vous inquiète.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES – INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Si grave seulement	Dans tous les cas	

Peu courant	Insuffisance hépatique grave avec symptômes tels que nausée, douleur abdominale, douleurs, fatigue, perte d'appétit, urine foncée, selles pâles, coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux, malaise général ou symptômes pseudo-grippaux.			√
	Réactions cutanées graves telles que éruptions et ampoules accompagnées de symptômes tels que fièvre, douleur musculaire/articulaire, fatigue, ulcérations buccales, œdème du visage, conjonctivite, malaise général ou symptômes pseudo-grippaux.			√

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet secondaire soupçonné dû à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de trois façons :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le retournant par : télécopieur sans frais au 1-866-678-6789 ou courrier à : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Localisateur postal 0701D
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes d'affranchissement prépayées, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices relatives à la déclaration des effets secondaires sont disponibles sur le site web MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.

ENTREPOSAGE

Les comprimés VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Comme c'est le cas pour tous les médicaments, gardez le flacon de VIRAMUNE ou VIRAMUNE XR bien fermé et hors de la portée des enfants. Ne prenez pas votre médicament si la date de péremption apparaissant sur le flacon est passée.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : <http://www.boehringer-ingenheim.ca> ou en communiquant avec la compagnie, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au : 1-800-263-5103, poste 84633 (Information médicale). Veuillez consulter notre site web pour les données les plus récentes.

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

Dernière révision : 18 novembre 2013