

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-NEVIRAPINE

comprimés de névirapine USP

200 mg

AGENT ANTIRÉTROVIRAL

**INHIBITEUR NON-NUCLÉOSIDE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE
EXERÇANT UNE ACTION SUR
LE VIRUS D'IMMUNOINSUFFISANCE HUMAINE DE TYPE 1 (VIH-1)**

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Toronto, ON
M8Z 2S6

Date de rédaction :
le 13 février 2014

N° de contrôle de la présentation : 171881

Table des matières

PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	42
SURDOSAGE	44
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	44
CONSERVATION ET STABILITÉ	48
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	48

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 49

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	49
ESSAIS CLINIQUES	50
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	54
VIROLOGIE.....	59
TOXICOLOGIE	61
RÉFÉRENCES	62

PART III: CONSUMER INFORMATION..... 66

Pr MYLAN-NEVIRAPINE

Névirapine

PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux, pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimé, 200 mg	Lactose, amidon <i>Pour la liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-NEVIRAPINE (névirapine) est indiqué comme médicament de remplacement :

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

La décision d'utiliser MYLAN-NEVIRAPINE doit tenir compte de sa toxicité hépatique et (ou) 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 la névirapine ne devrait pas être instauré chez des femmes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est supérieure à 250 cellules/mm³ ou chez des hommes adultes dont la numération des lymphocytes CD4+ est supérieure à 400 cellules/mm³, sauf si le bienfait l'emporte sur le risque.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Des études cliniques portant sur la névirapine ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si les sujets plus 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 de médicaments concomitants.

Enfants (< 15 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de la névirapine 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

- MYLAN-NEVIRAPINE (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 la section **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.
- La névirapine ne devrait pas être administrée 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).
- La névirapine ne devrait pas être administrée 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.
- La névirapine ne devrait pas être administrée de nouveau aux patients dont le SGOT ou le SGPT était > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pendant le traitement par la névirapine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / biliaire / pancréatique et Réactions cutanées**).
- La névirapine ne devrait pas être administrée 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 la névirapine 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 de la névirapine. 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-après).

De réactions cutanées graves et menaçant la vie, y compris des décès ont été rapportées avec l'administration de névirapine. 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 au médicament). Une surveillance étroite devrait être exercée au cours des 18 premières semaines de traitement. L'administration de névirapine doit être interrompue de façon permanente chez les patients présentant des signes ou symptômes d'éruptions cutanées graves ou de 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 de lymphocytes CD4 est plus élevé courent un plus grand risque de manifestations hépatiques indésirables. Les 18 premières semaines de traitement par la 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 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 la névirapine est administrée en monothérapie. Par conséquent, la névirapine devrait toujours être administrée 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 névirapine, 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 la névirapine est interrompue en même temps, des concentrations plasmatiques moins élevées de névirapine pourraient persister pendant une semaine ou plus et le virus pourrait devenir résistant.

Avant d'administrer de la névirapine 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 de la névirapine ou suivent un traitement antirétroviral peuvent continuer de présenter des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le 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 la névirapine pouvait réduire le risque de transmission horizontale du VIH-1.

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 de la névirapine. 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 de 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 la névirapine 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 bienfaits d'un tel traitement l'emportent 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 la névirapine et obtenir immédiatement une évaluation médicale. Si des réactions hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité graves se manifestent, le traitement par la névirapine 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 de la névirapine 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 la névirapine 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 la névirapine.

Une augmentation des concentrations de SGOT ou de SGPT et/ou une infection concomitante par l'hépatite B ou C au début de la thérapie antirétrovirale sont associés à un plus grand risque de manifestations indésirables hépatiques.

Dans une analyse rétrospective d'études cliniques regroupées menées avec les comprimés de névirapine, les femmes couraient un risque trois fois plus élevé que les hommes en ce qui concerne les manifestations hépatiques symptomatiques, souvent associés 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 la névirapine couraient un risque plus élevé de manifestations hépatiques symptomatiques avec la névirapine. Les femmes dont le bilan CD4 était > 250 cellules/mm³ étaient douze fois plus à risque de manifester des effets indésirables 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 avec une numération de cellules CD4 > 400 cellules/mm³ (6,3 % versus 2,3 % pour les hommes ayant des numérations des lymphocytes CD4 < 400 cellules/mm³).

La névirapine ne devrait pas être administrée 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 la névirapine est administrée aux patients atteints d'une dysfonction hépatique modérée. La névirapine est largement métabolisée 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 MYLAN-NEVIRAPINE*

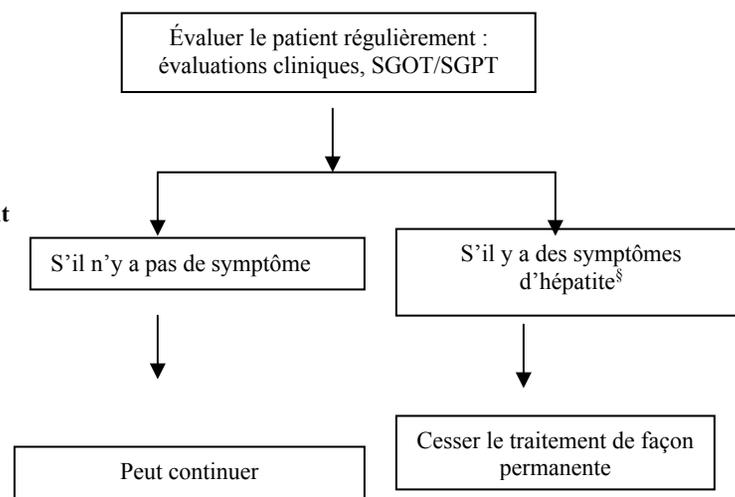
Facteurs de risque des manifestations hépatiques symptomatiques

- Augmentation des concentrations de SGOT ou de SGPT avant le traitement
- Infection concomitante par le VHB et/ou VHC ‡
- Numération de lymphocytes CD4 plus élevée au début du traitement par MYLAN-NEVIRAPINE
- Sexe féminin
- **Les femmes dont les numérations des lymphocytes CD4+ >250 cellules/mm³, y compris les femmes enceintes recevant un traitement chronique pour une infection par le 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 MYLAN-NEVIRAPINE et d'obtenir une évaluation médicale immédiatement si des signes ou 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE doit être suivie de manière stricte[¶]
- La névirapine ne devrait pas être utilisée 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 SGOTT/SGPT >5 fois la LSN.

‡ Facteurs de risque associés aux schémas posologiques avec ou sans MYLAN-NEVIRAPINE

§ 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 MYLAN-NEVIRAPINE a été interrompu pendant > 7 jours, recommencer à administrer la dose 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 de la névirapine. 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 la névirapine. 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 (SJS), 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 au médicament). Une surveillance étroite devrait être exercée au cours des 18 premières semaines de traitement. L'administration de névirapine doit être interrompue de façon permanente chez les patients présentant des signes ou symptômes d'éruptions cutanées graves ou de 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 MYLAN-NEVIRAPINE ne doit pas être reprise à la suite d'une éruption cutanée grave ou d'une réaction d'hypersensibilité (voir les lignes directrices pour **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 par jour pendant 14 jours (phase initiale) et le retard à interrompre le traitement par MYLAN-NEVIRAPINE, après l'apparition des symptômes initiaux.

Il a été démontré qu'une phase initiale de traitement par la névirapine 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 à 200 mg/jour, il faut éviter d'augmenter la dose à 200 mg deux fois par jour jusqu'à la disparition de l'éruption (voir les lignes directrices pour la **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, quel qu'en soit la gravité. Le risque de développement d'une résistance à la névirapine est inconnu lorsque l'administration 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 MYLAN-NEVIRAPINE. Les patients dont les élévations du SGOT ou du SGPT sont associés à une éruption cutanée devraient cesser de prendre MYLAN-NEVIRAPINE 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 la névirapine.

Les femmes semblent courir un plus grand risque que les hommes d'avoir des réactions cutanées avec la névirapine.

Dans une étude clinique, l'emploi concomitant de la prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours du traitement par la névirapine) 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 la névirapine. Par conséquent, l'emploi de la prednisone pour éviter l'éruption cutanée associée à MYLAN-NEVIRAPINE n'est pas recommandé.

TRAITEMENT DES ÉRUPTIONS CUTANÉES SURVENANT AVEC LA NEVIRAPINE*

Traitement du patient

Il a été démontré que la dose initiale quotidienne de 200 mg recommandée pendant 14 jours, avant d'augmenter de 200 mg à deux fois par jour, réduisait la fréquence d'éruptions cutanées et ce schéma doit être suivi à la lettre

Ne pas augmenter la dose de MYLAN-NEVIRAPINE en présence d'éruptions cutanées

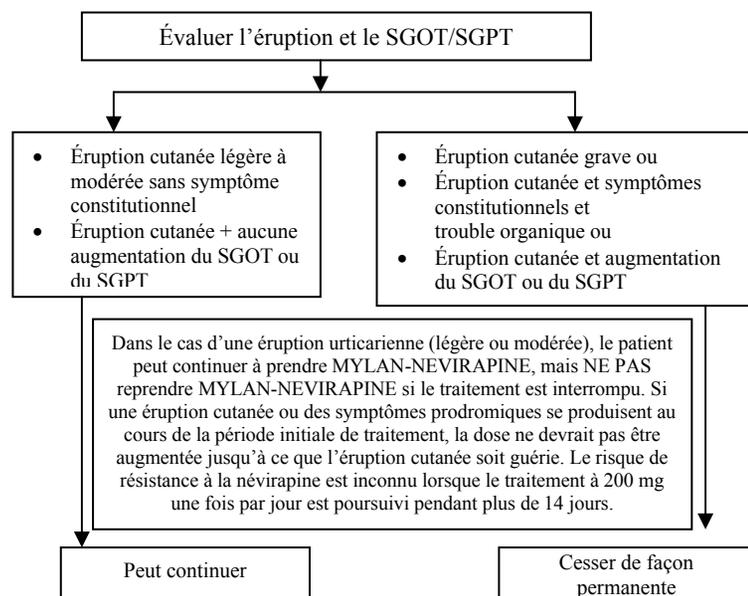
Si le traitement par MYLAN-NEVIRAPINE est interrompu pendant plus de 7 jours, recommencer avec la dose quotidienne de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours

On suggère de ne pas recommencer simultanément le traitement par MYLAN-NEVIRAPINE et d'autres médicaments qui souvent causent une éruption cutanée

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

Les antihistaminiques ne semblent pas efficaces pour prévenir l'éruption cutanée causée par MYLAN-NEVIRAPINE

Algorithme du traitement de l'éruption cutanée



Définitions

- L'éruption cutanée légère à modérée peut comprendre :
 - Érythème
 - Éruptions cutanée érythémateuse ou maculopapulaire diffuse
- L'éruption cutanée grave peut comprendre :
 - Éruption cutanée érythémateuse ou maculopapulaire diffuse
 - Éruption cutanée avec desquamation humide
 - Éruption cutanée avec œdème de Quincke
 - Réaction semblable à la maladie sérique
 - Syndrome de Stevens-Johnson
 - Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)
- Urticaire : éruption pruritique avec zébrures (peuvent être légères, modérées ou graves)
- Symptômes constitutionnels : fièvre, ampoules, lésions orales érosives, conjonctivite, œdème facial et myalgie/arthralgie

* Des réactions cutanées graves, menaçant la vie, y compris des cas mortels, se sont produites chez des patients recevant de la névirapine. Ces réactions incluaient des cas graves de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 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 MYLAN-NEVIRAPINE aussitôt que possible.

Prophylaxie post-exposition

MYLAN-NEVIRAPINE n'est pas recommandé pour la prophylaxie post-exposition. Comme prophylaxie post-exposition, emploi non approuvée, 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 des sujets non infectés par le VIH recevant des doses multiples de névirapine 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 les souris ont 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 les ASC) à toutes les doses dans les deux études chez les 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 génétique (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 cytogénétiques sur une lignée cellulaire d'ovaires de hamsters chinois (CHO) et un test du micronoyau 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 les 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

La névirapine est largement métabolisée par le foie et les métabolites de la névirapine sont largement éliminés par les reins. Dans le cas de dysfonction rénale, une étude sur la dose unique laisse supposer que les patients dont la clairance de créatinine est de ≥ 20 mL/min n'ont pas besoin d'ajuster la posologie de névirapine (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 l'apparence caractéristique du syndrome de Cushing, a été observée chez des 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

La névirapine peut modifier l'exposition plasmatique d'autres médicaments, et d'autres médicaments peuvent modifier l'exposition de la névirapine. L'association des médicaments suivants à la névirapine n'est pas recommandée : éfavirenz, rifampicine (rifampine), kétoconazole; s'ils ne sont pas administrés en association avec une faible dose de ritonavir : fosamprenavir et saquinavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Méthodes contraceptives

Acétate de médroxyprogestérone en dépôt (DMPA)

Les contraceptifs hormonaux autres que l'acétate de médroxyprogestérone de dépôt ne devraient pas être utilisés comme seule méthode de contrôle des naissances chez les femmes prenant de la névirapine. 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 de la névirapine devrait être surveillé.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi de la névirapine 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 la névirapine dans le cadre d'un traitement d'association pour une infection par le VIH. Peu importe si elles sont enceintes ou non, les femmes dont la numération de lymphocytes CD4 est > 250 cellules/mm³ ne devraient pas commencer à prendre de la névirapine, 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 névirapine.

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 la névirapine. 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, afin d'éviter la transmission post-natale du VIH-1.

Les résultats préliminaires d'une étude 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 névirapine 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 la névirapine 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 la névirapine 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_{min} 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 la 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 tests de laboratoire

Il est essentiel d'assurer au patient un suivi clinique et biochimique, 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 la 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 MYLAN-NEVIRAPINE devrait être interrompue chez les patients présentant des anomalies modérées ou 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 hépatiques reviennent aux valeurs de départ. Le traitement par MYLAN-NEVIRAPINE peut être repris à la dose initiale d'un comprimé à 200 mg par jour pendant 14 jours, suivi d'un comprimé à 200 mg deux 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 200 mg, la dose ne devrait pas être augmentée à un comprimé de 200 mg deux fois par jour jusqu'à ce que l'éruption cutanée ait disparu (voir les lignes directrices pour la **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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE. On ne doit pas administrer de nouveau MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE (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.

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 MYLAN-NEVIRAPINE. Des élévations asymptomatiques de la GGT ne sont pas une contre-indication à la poursuite de l'administration du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables les plus graves associées à la névirapine sont les suivantes : hépatite clinique/insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et réactions d'hypersensibilité. L'hépatite clinique/l'insuffisance hépatique peut être isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité et notamment, éruption cutanée grave ou éruption 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 la névirapine. 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-biliaire

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 de névirapine et chez 1,2 % des patients témoins. Dans les études cliniques, on a observé une élévation des transaminases (SGOT ou SGPT > 5X LSN) chez 8,8 % des patients qui ont pris les comprimés de névirapine 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 les comprimés de névirapine, 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**).

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 1 374 patients traités par la névirapine (Tableau 1), on a observé une éruption cutanée, de toutes gravités et de toutes causes, chez 14-20 % des patients ayant reçu de la névirapine. Des éruptions cutanées graves ou possiblement mortelles ont été observées chez environ 2% des patients ayant reçu de la névirapine, 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 urticaire) 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 et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Selon un dénominateur de 2 861 patients ayant reçu de la névirapine dans le cadre d'études cliniques, l'incidence globale du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,3 % (9/2 861).

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.

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

	Névirapine	Placebo
	n=1374 %	n=1331 %
Pendant six semaines de traitement²		
Éruptions cutanées de toutes gravités ³	14,8	5,9
Grade 1 Érythème, prurit	8,5	4,2
Grade 2 Éruption maculopapulaire 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 Kaplan-Meier

3 Système de gradation du NCI

Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques :

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament 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

On a observé des réactions indésirables, modérées ou graves, liées au traitement, chez > 2 % des patients qui ont reçu de la névirapine dans les études contrôlées par placebo (voir tableau 2).

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

	Essai 1090 ¹		Essais 1037, 1038, 1046 ²	
	Névirapine (n=1121)	Placebo (n=1128)	Névirapine (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
Granulocytopenie	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 La traitement de fond comprenait le 3TC chez tous les patients et des associations d'INTI et d'IP. Les patients avaient une numération des CD4+ < 200 cellules/mm³.

2 La traitement de fond comprenait la ZDV et la ZDV+ddI; on a administré de la névirapine 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 : élévations 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 la névirapine 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 la névirapine en l'absence d'élévations des autres paramètres de la fonction hépatique. On a constaté d'autres anomalies biochimiques (bilirubine, anémie, neutropénie, thrombocytopénie) survenant à une fréquence semblable dans les études cliniques comparant la névirapine 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	
	Névirapine	Placebo	Névirapine	Placebo
Anomalies des épreuves de laboratoire	n=1 121	n=1 128	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 La traitement de fond comprenait le 3TC chez tous les patients et des associations d'INTI et d'IP. Les patients avaient une numération des CD4+ < 200 cellules/mm³.

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

Comme on a signalé des cas d'hépatite clinique chez les patients qui ont pris de la névirapine, 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 intervalles rapprochés, compte tenu de l'état clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Réactions indésirables du médicament après sa mise en marché

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

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

Gastro-intestinaux : 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 de l'urticaire. De plus, on a constaté, avec l'utilisation de la névirapine, 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 la névirapine 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 la névirapine. En outre, on a signalé des cas isolés et rares d'arthralgie chez des patients qui suivaient un traitement renfermant de la névirapine.

On a signalé les réactions suivantes quand la névirapine était associée 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 la névirapine à ces antirétroviraux.

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

Troubles sanguins et du système lymphatique

Granulocytopenie, anémie

Troubles du système immunitaire

Éruption cutanée 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, granulocytopenie, 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, nausée, 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 pourrait être ajustée.

Aperçu

Cytochrome P450

La névirapine induit les isoenzymes 3A4 et 2B6 du cytochrome P450. L'administration concomitante de névirapine et de médicaments métabolisés principalement par ces deux isoenzymes 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 isoenzymes 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9 ou 2C19.

On trouvera au Tableau 4 les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses effectuées sur la névirapine 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 HIV-1, sauf indication contraire.

Interactions médicament-médicament

TABEAU 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		
<i>Antirétroviraux</i>		
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 la névirapine 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 nevirapine 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 Nevirapine est administré en association avec l'abacavir.
Lamivudine	↔ lamivudine	Une étude pharmacocinétique auprès de 90 patients qui ont reçu la lamivudine soit avec de la névirapine 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 la névirapine n'exerce aucun induction sur la clairance de la lamivudine. L'administration concomitante de la lamivudine et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Stavudine	↔ névirapine ↔ stavudine	Une étude de 36 jours menée auprès de patients infectés par le VIH à qui on a administré de la névirapine, du nelfinavir et de 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 la névirapine 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 la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose
Zalcitabine	↔ 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 de la zalcitabine et de la névirapine 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 de la zidovudine et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.
INNTI		
Éfavirenz	↓ éfavirenz	L'administration concomitante d'éfavirenz et de névirapine 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.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Delavirdine		<p>Les interactions n'ont pas été étudiées.</p> <p>L'administration concomitante de Nevirapine et d'INNTI n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec d'autres médicaments).</p>
Étravirine		<p>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.</p> <p>L'administration concomitante de Nevirapine et d'INNTI n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec d'autres médicaments).</p>
Rilpivirine		<p>Les interactions n'ont pas été étudiées.</p> <p>L'administration concomitante de Nevirapine et d'INNTI n'est pas recommandée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante avec d'autres médicaments).</p>
IP		
Darunavir / ritonavir	<p>↑ névirapine ↑ darunavir</p>	<p>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.</p> <p>L'administration concomitante du darunavir et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.</p>
Fosamprénavir	<p>↑ névirapine ↓ amprénavir</p>	<p>L'administration concomitante du fosamprénavir et de la névirapine n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas administré avec le ritonavir.</p>

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Fosamprénavir /ritonavir	↑ névirapine ↓ amprénavir	Aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de l'amprénavir. Une augmentation des concentrations plasmatiques minimales de la névirapine a été observée. L'administration concomitante de fosamprénavir/ritonavir et de névirapine 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 névirapine 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 1000 mg d'indinavir administré aux 8 heures avec 200 mg bid de névirapine seront différentes de celles associées à l'administration de 800 mg d'indinavir aux 8 heures avec 200 mg bid de névirapine. Aucun changement cliniquement pertinent des concentrations plasmatiques de la névirapine n'a été observé.
Lopinavir / ritonavir	<u>Patients 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 (4 capsules) deux fois par jour administrée avec des aliments est recommandée en association avec la névirapine. L'administration concomitante du lopinavir et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Lopinavir ^a / ritonavir	Enfants : ↓ 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 la névirapine, surtout dans les cas où on soupçonne une baisse de la sensibilité au lopinavir/ritonavir. Les résultats d'une étude pharmacocinétique menée auprès d'enfants étaient conformes à ceux obtenus chez les adultes. En association avec 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 ↓ nelfinavir C _{min} ↓ métabolite nelfinavir-M8	Les résultats d'une étude de 28 jours menée auprès de patients infectés par le VIH ayant reçu de la névirapine et du nelfinavir n'ont démontré aucun changement statistiquement significatif des paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir après l'ajout de la névirapine. Comparativement aux témoins antérieurs, les concentrations de la névirapine paraissent 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 l'efficacité. L'administration concomitante du nelfinavir et de la névirapine 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 la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Saquinavir	↔ névirapine ↓ saquinavir	Les résultats d'une étude clinique menée auprès de patients infectés par le VIH ayant reçu de la névirapine et du 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 recommandée. 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 significative sur le plan clinique de 20% de la C _{min.} du TPV. Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du tipranavir et de la névirapine n'est prévu. L'administration concomitante du tipranavir et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.
<i>Inhibiteurs d'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 et de la névirapine n'est prévu. L'administration concomitante de l'enfuvirtide et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Maraviroc	↑ maraviroc	Les concentrations de la névirapine n'ont pas été mesurées; car aucun effet n'est prévu. Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du maraviroc et de la névirapine n'est prévu. L'administration concomitante du maraviroc et de la névirapine, de la lamivudine et du ténofovir ne nécessite aucun ajustement de la dose.

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<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 la névirapine n'est prévu. L'administration concomitante du raltégravir et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Elvitegravir / cobicistat		<p>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 névirapine.</p> <p>L'administration concomitante de névirapine 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).</p>
<i>Agents antiviraux pour l'hépatite B et C</i>		
Interférons (PEG-interféron alpha-2a et alpha-2b)		<p>Les interférons n'ont aucun effet connu sur le CYP 3A4 ou 2B6. Aucune interaction médicament-médicament cliniquement pertinente n'est anticipée.</p> <p>Les interférons peuvent être administrés en association avec névirapine sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>
Entecavir		<p>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.</p> <p>L'entecavir peut être administré en association avec névirapine sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>

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 névirapine sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>
Adéfovir		<p>Les résultats d'études in vitro 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>
Ribavirine		<p>Les résultats d'études in vitro 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 névirapine sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose des médicaments.</p>

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
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 névirapine 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 m 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 névirapine, un ajustement de la dose de telaprevir devrait être considéré. médicament-médicament entre le telaprevir et la névirapine</p>
Antibiotiques		

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Clarithromycine	↑ névirapine ↓ clarithromycine ↑ métabolite 14-OH clarithromycine	Les résultats d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre la névirapine 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 devraient être envisagée. Une surveillance étroite d'anomalies hépatiques est recommandée.
Rifabutine	↔ névirapine ↑ rifabutine ↑ Métabolite 25-O-désacetyl-rifabutine	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-désacetyl-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. 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 la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose.
Rifampicine (Rifampine)	↓ névirapine ↔ rifampicine	L'administration concomitante de la rifampicine et de la névirapine n'est pas recommandée. Il existe des données cliniques limitées indiquant que la dose de la névirapine 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 de la névirapine peut utiliser de la rifabutine à la place de la rifampicine. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Antifongiques		

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Fluconazole	↑ névirapine ↔ fluconazole	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 la névirapine, il faut faire preuve de prudence quand on administre ces médicaments en concomitance et suivre les patients de près. Le fluconazole 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} de la 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 la névirapine ne devraient pas être administrés en concomitance. Un ajustement de la dose du kétoconazole devrait être considéré lorsque ces deux agents sont administrés en association.
ANTIACIDES		
Cimétidine	névirapine C_{min} ↑	La concentration minimum moyenne de la névirapine chez les patients recevant 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 la névirapine.
ANTITHROMBOTIQUES		

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
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 la dose ou avec l'arrêt du traitement par la névirapine. Une surveillance étroite de l'anticoagulation est donc nécessaire.
CONTRACEPTIFS		
Acétate de médroxy-progestérone (AMPR)	↑névirapine ↔ DMPA	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du DMPA et de la névirapine n'a été observé. L'administration concomitante du DMPA et de la névirapine ne nécessite aucun ajustement de la dose. L'administration concomitante de la névirapine n'a pas modifié les effets de suppression de l'ovulation du DMPA mesurés par les taux de progestérone.
Éthinylœstradiol (EE) / Noréthindrone (NET)	↓éthinyloestradiol (EE) ↓ noréthindrone (NET)	Les femmes qui prennent de la névirapine 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 la névirapine n'a été déterminée en termes d'innocuité et d'efficacité.
ANALGÉSQUES/OPIOÏDES		

Catégorie de médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
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 la 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 les patients recevant de la méthadone en association avec de la névirapine. Il faut surveiller les patients qui prennent de la méthadone quand on commence un traitement par la névirapine, surveiller l'apparition de symptômes de retrait et augmenter la dose de méthadone conséquence.
PRODUITS À BASE D'HERBES MÉDICINALES		
Millepertuis	↓ névirapine	L'administration concomitante de névirapine 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 la névirapine, et le millepertuis peut diminuer les concentrations d'INNTI et entraîner des concentrations sous-optimales de névirapine, ce qui peut causer une perte de la réponse virologique et une résistance possible à la névirapine 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 névirapine 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 névirapine +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 de médicaments concomitants et les effets des médicaments concomitants sur la névirapine sont résumés dans les 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 névirapine	n	Modifications, en %, des paramètres pharmacocinétiques de la névirapine (IC à 90 %) Aucun effet = 1,00		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX						
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)
Fosamprenavir	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)
Fosamprenavir/ 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 / jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	15	1,26	1,24	1,28
Rifampine ^a	600 mg /jour	200 mg /jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	14	0,42	0,50	0,32
Antifongiques						
Itraconazole ^b	200 mg /jour	200 mg /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 (DMPA)	150 mg tous les 3 mois	200 mg /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 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 névirapine	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés (IC à 90 %) Aucun effet = 1,00		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX				ASC	C _{max}	C _{min}
Antirétroviraux						
INTI						
Didanosine	100 - 150 mg bid	200 mg /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 /jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	22	0,96 (0,89-1,03)	0,94 (0,86-1,03)	§
Zalcitabine ^c Zidovudine	0,125-0,25 mg tid 100-200 mg tid	200 mg /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 /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 /jour	200 mg /jour x 14 jours; 400 mg /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)
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 q8H	200 mg /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/m2 bid (lopinavir/ ritonavir) ^b	7 mg/kg ou 4 mg/kg/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)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Posologie de névirapine	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés (IC à 90 %) Aucun effet = 1,00		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX						
Antirétroviraux						
Lopinavir ^a	400/100 mg bid (lopinavir/ritonavir)	200 mg /jour x 14 jours; 200 mg bid > 1 an	22, 19	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 /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 /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)
Saquinavira	600 mg tid	200 mg /jour x 14 jours; 200 mg bid x 21 jours	23	0,62 (0,53-0,89)	0,68 (0, 56-0,94)	§
Inhibiteurs à l'entrée						
Maraviroc/ Lamivudine/ Ténofovir DF	300 mg Dose unique/ 300 mg /jour 300 mg /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 /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)
Métabolite 14-OH-clarithromycine				1,42 (1,16-1,73)	1,47 (1,21-1,80)	0 (0,68-1,49)
Rifabutine	150 ou 300 mg /jour	200 mg /jour 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	Quotidiennement	200 mg bid X 14 jours		1,24 (0,84-1,84)	1,29 (0,98-1,68)	1,22 (0,86-1,74)
Rifampicine (Rifampine) ^a	600 mg /jour	200 mg /jour x 14 jours; 200 mg bid x 14 jours	14	1,11 (0,96-1,28)	1,06 (0,91-1,22)	§

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	Posologie de névirapine	n	Modification, en %, des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés (IC à 90 %) Aucun effet = 1,00		
				ASC	C _{max}	C _{min}
ANTI-INFECTIEUX						
Antirétroviraux						
Antifongiques						
Fluconazole	200 mg /jour	200 mg /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 /jour ^l	200 mg /jour	12	0,39 [†]	0,62 [†]	0,13 [†]
Kétoconazole ^a	400 mg /jour	200 mg /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 (EE) ^a et noréthindrone ^a (NET)	0,035 mg (sous forme d'Ortho-Novum® 1/35) 1 mg (sous forme d'Ortho-Novum® 1/35)	200 mg /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 /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

^a Sujets pédiatriques âgés entre 6 mois et 12 ans

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

^b Études menées auprès de sujets en santé

^c 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 la névirapine.

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
Antiarythmiques	Amiodarone, disopyramide, lidocaïne	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Anticonvulsivants	Carbamazépine, clonazépan, ethosuximide	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 gastro-intestinale	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 glucuronidation avec l'induction maximale survenant 2 à 4 semaines après le début du traitement à doses multiples. Les données disponibles sur l'interaction potentielle 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 dapsone, rifabutine, rifampine et triméthoprime/sulphaméthoxazole. 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 de la somnolence, durant le traitement par la névirapine. 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).
- L'administration de MYLAN-NEVIRAPINE devrait être interrompue chez les patients qui présentent des anomalies modérées à 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

La dose recommandée de MYLAN-NEVIRAPINE (névirapine) est de 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. MYLAN-NEVIRAPINE 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.

Surveillance des patients

L'administration de MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE à libération immédiate 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 la névirapine 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 névirapine 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 la névirapine est réduite de 43,5 % après une semaine d'exposition, et il y a accumulation de métabolites hydroxy-névirapine dans le plasma. On recommande de donner à ces patients une dose supplémentaire de 200 mg de névirapine après chaque traitement de dialyse. 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 névirapine soit modifiée.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

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

Patients présentant une intolérance au lactose

Les comprimés MYLAN-NEVIRAPINE renferme 880 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 névirapine 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 de 200 mg deux fois par jour.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Il n'existe aucun antidote pour traiter un surdosage par la névirapine. L'utilisation de charbon activé pourrait être utile.

Des cas de surdosage par la névirapine en comprimés 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 la névirapine.

Un patient a accidentellement ingéré 1200 mg de névirapine par jour 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 névirapine 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 été subi une diurèse intense. Les manifestations ont disparu après 3 semaines.

Aucune toxicité ou séquelle n'a été signalée par un patient ayant ingéré une dose de 800 mg de névirapine 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 après 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 atteinte à la dose de 400 mg/jour.

Lorsque des comprimés de névirapine à 200 mg ont été administrée à 24 adultes en santé (12 femmes, 12 hommes), ayant pris soit un petit déjeuner à teneur élevée en gras (857 kcal, 50 g 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. La névirapine peut donc être administrée 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 57-61 % aux protéines plasmatiques à une concentration plasmatique de 1 à 10 $\mu\text{g/mL}$. Les concentrations de névirapine dans le liquide céphalorachidien 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 P-450 en plusieurs métabolites hydroxylés. D'après des études *in vitro* sur des microsomes de foie humain, le métabolisme oxydatif de la névirapine est assuré principalement par les isoenzymes du cytochrome P-450 de la famille du CYP3A4 et du CYP2B6, bien que d'autres isoenzymes 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 2 bid, suivie d'une dose unique de 50 mg de ^{14}C -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 de métabolites hydroxylés. Par conséquent, le métabolisme du cytochrome P-450, 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) était 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 révélé être un inducteur des enzymes hépatiques métaboliques 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 200-400 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 25-30 heures après l'administration de doses multiples de 200-400 mg/jour.

Populations particulières et conditions

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de la névirapine 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 semblent pas être influencée par l'âge (18 à 68 ans); toutefois, la névirapine n'a pas fait l'objet d'étude approfondie chez les patients 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/hr chez les femmes comparé à $19,9 \pm 3,9$ mL/kg/hr 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 essais cliniques) chez des patients infectés par le VIH-1 (27 patients de race noire, 24 d'origine hispanique, 189 patients de race blanche) n'a révélé aucune différence marquée des concentrations minimums à l'état stationnaire (C_{minss} médianes = 4,7 µg/mL chez les patients de race noire, 3,8 µg/mL chez les patients hispaniques, 4,3 µg/mL chez les patients de race blanche) lors du traitement prolongé par la névirapine à raison de 400 mg/jour.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique d'une dose unique de névirapine 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 ou modérée n'avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la névirapine. Toutefois, la pharmacocinétique de la névirapine 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**).

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 névirapine 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 d'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 la névirapine. Toutefois, les sujets atteints d'IRSU nécessitant une dialyse avaient une réduction de 43,5 % de l'ASC de la névirapine au cours d'une exposition d'une semaine. Il y a eu également une accumulation de métabolites hydroxy de névirapine dans le plasma (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients souffrant d'insuffisance rénale**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

MYLAN-NEVIRAPINE doit être entreposé à la température de la pièce (15 à 30°C) (59 à 86°F). Garder les flacons bien fermés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-NEVIRAPINE (névirapine) à 200 mg est présenté sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, ovale et biconvexe portant l'inscription « NE » à la gauche de la rainure et « 200 » à la droite de la rainure sur une face du comprimé et « M » à la gauche de la rainure et rien à la droite de la rainure sur l'autre face.

Chaque comprimé contient 200 mg de névirapine et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, monohydrate de lactose, povidone, et stéarate de magnésium.

Les comprimés sont présentés en flacons de 60 et de 100 comprimés. Garder les flacons hermétiquement fermés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

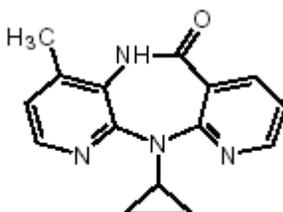
Substance médicamenteuse

Nom générique

Dénomination D.C.I./U.S.A.N. : Névirapine

Nom chimique : 11-cyclopropyl-4-méthyl-5,11-dihydro-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazépin-6-one

Formule développée :



Masse moléculaire : 266,3 g/mol

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

COMPOSITION

Chaque comprimé contient 200 mg de névirapine et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, monohydrate de lactose, povidone, et stéarate de magnésium.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude équilibrée, à dose unique, et répartition aléatoire vers des groupes parallèles, comptant deux traitements et un période, a été menée auprès de quarante-huit (48) adultes de race asiatique et de sexe masculin, à jeun, dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés Mylan-Nevirapine à 200 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés PrViramune® (névirapine) à 200 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Burlington, ON, Canada). Les données de biodisponibilité sont résumées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Névirapine 1 × 200 mg À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude* (n=24)	Référence† (n=24)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	113903,48 114851,08 (12,93)	110293,16 111818,98 (16,25)	103,27	95,83 to 111,30
C _{max} (ng/mL)	2786,47 2845,48 (21,27)	2574,76 2608,70 (16,15)	108,22	98,75 to 118,60
T _{max} [§] (h)	2,00 (0,50-12,02)	3,00 (1,00-4,50)		
T _{1/2} ^ε (h)	67,45 (39,83)	61,18 (47,72)		

* Mylan-Nevirapine, comprimés à 200 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† PrViramune® (névirapine), comprimés à 200 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que médian (marge).

ε Exprimé uniquement en tant de moyenne arithmétique (% CV).

Données démographiques et plan études

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

Étude #	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Sujets à 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	M879/F242 M902/F226

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

Étude #	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de	Sujets à 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 y (25,0 à 65,0 ans)	M47/F4 M50/F3 M43/F4

Essai BI 1090 (Patients présentant une infection avancé par le 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 2 249 patients adultes présentant une numération de CD4+ de < 200 cellules/mm³ au moment de la sélection. Plus de 75 % des patients avaient subi un traitement intensif en mono- ou en bithérapie avant 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 névirapine + 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 : névirapine, 200 mg par jour pendant deux semaines, puis 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, 79 % d'hommes) présentaient une infection avancée par le 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 inférieur le 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 la névirapine (19 %) que chez les témoins (3 %).

Des 2 249 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 le VIH, une numération médiane des lymphocytes CD4+ de 91 cellules/mm³ et une charge virale d'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 la névirapine (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 étaient significativement supérieurs dans le groupe traité par la névirapine 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 névirapine 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 névirapine 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 névirapine+ZDV+ddI versus ZDV+ddI versus névirapine+ZDV chez 151 patients infectés par le VIH-1 (âge médian : 36 ans, 94 % de race blanche, 93 % d'hommes); le nombre des CD4+ étaient de 200 à 600

cellules/mm³ (médiane : 370 cellules/mm³); la charge virale moyenne d'ARN du VIH au départ était de 4,41 log₁₀ copies/mL (25 704 copies/mL). Dans ce traitement, les doses étaient les suivantes : névirapine, 200 mg par jour pendant deux semaines, puis 200 mg deux fois par jour, ou un placebo; ZDV, 200 mg trois 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 l'association névirapine+ZDV+ddi (45 %) que chez ceux qui prenaient ZDV+ddi (19 %) ou névirapine+ZDV (0 %).

Le nombre de lymphocytes CD4+ dans le groupe névirapine+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 névirapine + ZDV.

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 de la névirapine à libération immédiate à raison de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis ont été randomisés pour recevoir soit de la névirapine à libération immédiate à 200 mg deux fois par jour ou de la névirapine à libération prolongée à 400 mg une fois par jour. Tous les patients recevaient un traitement de fond par le ténofovir et l'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 de base de la maladie sont fournies au Tableau 10.

Tableau 10: Données démographiques et caractéristiques de base de la maladie dans l'étude 1100.1486

	Névirapine libération immédiate N=508 ^a	Névirapine 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	19 %	24 %

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

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

Le tableau 11 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 la névirapine à libération immédiate ayant reçu à l'insu au moins une dose du médicament à l'étude.

Tableau 11: Résultats après 48 semaines de l'étude 1100.1486^a

	Névirapine à libération immédiate N=506	Névirapine 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 de la névirapine à libération prolongée par rapport à la préparation à libération immédiate a été observé. La limite inférieure de l'IC 95 % pour la différence en termes de proportions de la réponse virologique était supérieure à -10 % (Tableau 12).

Le Tableau 12 illustre les résultats à la semaine 48 de l'étude 1100.1486 en fonction de la charge virale initiale.

Tableau 12: 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 IR 200 bid	NVP XR 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du virus de l'immunodeficiência 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 nucléosides. La névirapine n'inhibe pas la transcriptase inverse associée au VIH-2 et aux ADN-polymérases eucaryotes (telles que les ADN-polymérases humaine 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 pour 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 les cellules mononuclées 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 des reins d'embryons humains, les valeurs 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 des 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 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 CI_{50} de 63 nM). La névirapine n'exerçait aucune activité antivirale *in vitro* contre des isolats du VIH-1 et VIH-2 des groupes O. On a observé une diminution de la susceptibilité à la névirapine *in vitro* avec certains des 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 fusion enfuvirtide. La névirapine a démontré une activité additive à synergique contre le VIH-1 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 deux études de phase IIA chez les 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 céphalorachidien 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 isoenzymes CYP puissent jouer un rôle secondaire. La pharmacocinétique des doses multiples se caractérise par l'auto-induction métabolique des isoenzymes 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.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique d'une dose unique de névirapine a été comparée chez 23 sujets atteints de dysfonction rénale légère (50 de clairance de la créatinine à < 80 mL/min), modérée (30 ≤ clairance de la créatinine à < 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine à < 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 à > 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 la névirapine au cours d'une exposition d'une semaine. Il y a eu également une accumulation des métabolites hydroxy de névirapine dans le plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'une dose unique de névirapine 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'était pas nécessaire d'ajuster la posologie de névirapine. Toutefois, la pharmacocinétique de la névirapine 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 névirapine 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 la névirapine est administrée aux patients souffrant d'une dysfonction hépatique modérée. La névirapine ne devrait pas être administrée 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 $\mu\text{g/mL}$ chez les femmes, 4,2 $\mu\text{g/mL}$ chez les hommes) lors du traitement prolongé par la 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 semblent pas être influencée par l'âge (18 à 68 ans); toutefois, la névirapine n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez des patients de plus de 65 ans. La névirapine est métabolisée plus rapidement chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Groupe ethnique

Une évaluation des concentrations plasmatiques de la névirapine (données regroupées de plusieurs études cliniques) chez des patients infectés par le VIH-1 (27 patients de race noire, 24 d'origine hispanique, 189 patients de race blanche) n'a révélé aucune différence marquée des concentrations minimales de névirapine 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, 4,3 µg/mL chez les patients de race blanche) lors du traitement prolongé par la 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

Resistance

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 lors que 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 la névirapine à libération immédiate (n=24) ou la névirapine à libération immédiate et la 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 la 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 résistance au médicament phénotypique a été évaluée chez 60 patients ayant une réapparition des symptômes viraux après avoir reçu un inhibiteur de la protéase (IP) 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 suivi d'une diminution initiale de la charge virale à < 500 copies/mL ou une réapparition virale de $\geq 0,5 \log_{10}$ suivi d'une diminution initiale de $\geq 1,0 \log_{10}$. Au total, 88,9 % des patients ayant reçu la névirapine avaient des souches dont la sensibilité au médicament était réduite. En général

46 patients (76,7 %) avait une souche résistante à ≥ 1 médicament de leur traitement initial par inhibiteur de la protéase ou par la névirapine. Des 53 patients qui sont 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, contenaient au moins l'une des mutations 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 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 la névirapine à libération immédiate, en comprimés, deux 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 la 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 associés précédemment à une résistance à la névirapine ont été observées : un patient avec Y181I dans le groupe traité par la névirapine à libération prolongée et un patient avec Y188N dans le groupe recevant la névirapine à libération immédiate; la résistance à la névirapine a été confirmée par phénotype.

Résistance croisée

L'apparition rapide de souches de VIH offrant 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 la ddI. Un cas de résistance double à la ZDV et à la névirapine, incluant la 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 le 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 (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 tératogénéicité 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 fœtal n'ont été détectés chez le rat à l'exposition systémique équivalente à celle observée à la dose recommandée chez les humains, ni chez le lapin à l'exposition systémique équivalente à 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 1989 through 31 July 2007 (issued: December 2007). www.APRegistry.com ; Wilmington: Registry Coordinating Center 2007 (P08-03671)
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 dipyridodiazepinone, 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, Rosenthal 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 immunodeficiency 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 dipyrindodiazepinone 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 Al, 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. Fuzeon® (Enfuvirtide) Product Monograph. Hoffmann-La Roche Limited. October 30, 2007.
34. Celsentri® (Maraviroc) Product Monograph. ViiV Healthcare ULC. December 15, 2009.
35. Jaruratanasirikul, S. and Sriwiriyanjan, 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. Invirase® (Saquinavir mesylate) Product Monograph. Hoffmann-La Roche Limited. December 2, 2009.
39. Isentress® (Raltegravir) Product Monograph. Merck Frosst Canada Ltd. September 24, 2009.
40. Fulco PP, Zingone MM, Higginson RT. Possible Antiretroviral Therapy–Warfarin Drug Interaction. *Pharmacotherapy* 2008;28(7):945–949.
41. Telzir® (Fosamprenavir) Product Monograph. ViiV Healthcare ULC. December 10, 2009.
42. ^{Pr}VIRAMUNE® and ^{Pr}VIRAMUNE XR® (Nevirapine) Product Monograph, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Submission Control No: 167894. Date of Revision: November 18, 2013.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr MYLAN-NEVIRAPINE
comprimés de névirapine USP
200 mg

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

MYLAN-NEVIRAPINE est un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus d'immunosuffisance humaine (VIH), le virus qui cause le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).

MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 :

La névirapine est un type de médicament 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 la névirapine avec d'autres médicaments anti-VIH. Vous devez prendre la névirapine avec d'autres médicaments anti-VIH. En association avec d'autres médicaments, la névirapine 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. La névirapine peut ne pas avoir ces effets chez tous les patients.

La névirapine ne permet pas de guérir l'infection par le 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 de 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 névirapine 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 appelés éosinophiles dans le sang), granulocytopenie (diminution du nombre de globules blancs appelés granulocytes dans le sang), lymphadénopathie, (enflure des ganglions) 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 MYLAN-NEVIRAPINE avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) puisque les concentrations sanguines de MYLAN-NEVIRAPINE pourraient diminuer.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

Ingrédient actif :

Les comprimés MYLAN-NEVIRAPINE renferment l'ingrédient actif névirapine.

Les ingrédients non médicinaux :

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon de sodium, monohydrate de lactose, povidone et stéarate de magnésium.

Présentation :

MYLAN-NEVIRAPINE (névirapine) est présenté sous forme de comprimé fondant contenant 200 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 de la névirapine, y compris des femmes enceintes recevant un traitement chronique par la névirapine en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Les femmes et les patients dont la numération des lymphocytes CD4 est plus élevée en début du traitement peuvent être plus susceptibles de présenter des problèmes hépatiques (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

De 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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 (de la couleur du thé)
- nausées (malaise à l'estomac)
- selles pâles
- perte d'appétit

Monographie de produit MYLAN-NEVIRAPINE

- 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 MYLAN-NEVIRAPINE.

Éruptions cutanées

L'éruption cutanée est l'effet secondaire le plus fréquemment associé à la névirapine. La plupart des éruptions cutanées surviennent 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 la névirapine 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 MYLAN-NEVIRAPINE en raison de réactions hépatiques ou cutanées graves, vous ne devriez plus jamais prendre MYLAN-NEVIRAPINE.

Cette liste d'effets secondaires associés à MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE.

AVANT de prendre MYLAN-NEVIRAPINE, 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;**

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

- 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 interagir avec la névirapine comprennent :

La névirapine peut affecter l'effet de certains médicaments, et certains médicaments peuvent affecter l'effet de la névirapine. Veuillez mentionner aux médecins et 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 MYLAN-NEVIRAPINE.

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.

La névirapine pourrait ne pas être efficace dans votre cas ou nécessiter une surveillance étroite.

Vous devriez savoir que la névirapine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Par conséquent, les femmes qui prennent de la névirapine 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 :

Adultes :

Suivez, à la lettre, les indications 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.

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 de 200 mg deux fois par jour dans le cadre d'un programme thérapeutique à médicaments multiples. Les comprimés MYLAN-NEVIRAPINE peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Il est important d'adhérer strictement à la dose quotidienne au cours des 14 premiers jours de traitement. Ne commencez pas à prendre MYLAN-NEVIRAPINE deux fois par jour si vous présentez des symptômes affectant le foie ou des éruptions 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.

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 antipoison 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 MYLAN-NEVIRAPINE pendant plus de 7 jours, vous devriez demander à votre médecin de vous indiquer la dose à prendre avant de recommencer votre traitement par MYLAN-NEVIRAPINE. Il est possible que vous deviez recommencer à prendre MYLAN-NEVIRAPINE à 200 mg une fois par jour.

Étant donné que MYLAN-NEVIRAPINE n'empêche pas la transmission du VIH à d'autres personnes, évitez les activités qui pourraient permettre de propager l'infection par le 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.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

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 et 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 prenez ce médicament.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

Si vous avez des questions au sujet de MYLAN-NEVIRAPINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La névirapine 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 la névirapine 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.

La névirapine est associée 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 névirapine, 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.

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 MYLAN-NEVIRAPINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou 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 des symptômes pseudo-grippaux.		√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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

ENTREPOSAGE

Les comprimés MYLAN-NEVIRAPINE 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 MYLAN-NEVIRAPINE 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.

DÉCLARATION DES 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 au 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 0701E
Ottawa, Ontario
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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document, ainsi que la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, sont disponibles au : <http://www.mylan.ca>

Ce dépliant a été préparé par :
Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379

Préparé : le 13 février 2014