

# Principaux changements du Résumé des Caractéristiques du Produit de VIRAMUNE 200 mg comprimés

(soulignés dans le texte)

## 4.3 Contre-indications

VIRAMUNE ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère ou en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale avant initiation du traitement et jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux ne dépassant pas des taux 5 fois supérieurs à la valeur normale.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

(i)

**Les 18 premières semaines du traitement par VIRAMUNE constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell) ou d'hépatite / insuffisance hépatique sévères. Le risque de réactions hépatiques ou de réactions cutanées est plus grand au cours des 6 premières semaines de traitement. Le risque de développer des événements indésirables hépatiques est plus élevé chez les femmes et les patients présentant un taux de CD4+ élevé. La posologie recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période initiale de 14 jours (voir le paragraphe 4.2).**

(ii)

En cas de survenue d'une éruption cutanée, sévère ou s'accompagnant de signes généraux (par exemple fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleurs musculaires ou articulaires, malaise général), le patient doit interrompre le traitement et consulter un médecin. VIRAMUNE ne doit pas être réadministré dans ce cas.

En cas de survenue d'un rash possiblement associé à la prise de VIRAMUNE, les tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère des taux d'ASAT ou ALAT supérieurs à 5 fois la valeur normale, doivent arrêter définitivement le traitement par VIRAMUNE.

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale), le traitement par VIRAMUNE doit être immédiatement interrompu et ne doit pas être réintroduit.

(iii)

### Atteintes hépatiques

Des manifestations d'hépatotoxicité sévères, menaçant le pronostic vital, sont survenues chez des patients traités par VIRAMUNE, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante. Les 18 premières semaines de traitement sont une période critique qui nécessite une surveillance étroite. Le risque de réaction hépatique est plus important pendant les 6 premières semaines de traitement. Le risque d'effets indésirables hépatiques est plus élevé chez les femmes et les patients présentant un taux de CD4+ élevé. Cependant, le risque est toujours présent après cette période et une surveillance doit être maintenue à intervalles réguliers pendant tout le traitement.

Des cas d'hépatotoxicité grave, y compris une insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation ont été rapportés chez des individus non infectés par le VIH ayant reçu des doses répétées de VIRAMUNE à titre de prophylaxie post-exposition (utilisation non validée). Aucune étude spécifique évaluant l'utilisation de VIRAMUNE à titre de prophylaxie post-exposition et particulièrement en terme de durée de traitement n'a été réalisée.

Des taux d'ALAT ou d'ASAT élevés supérieurs à 2,5 fois la valeur normale et/ou une co-infection avec les virus de l'hépatite chronique virale B et/ou C au début du traitement antirétroviral sont associés à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques au cours du traitement antirétroviral en général, y compris avec VIRAMUNE. Les femmes semblent avoir 3 fois plus de risque que les hommes de présenter un rash associé à des réactions hépatiques (4,6 % vs 1,5 %). Les patients avec des taux élevés de CD4+ peuvent également présenter un risque plus élevé de rash associé à des réactions hépatiques avec VIRAMUNE. Au cours d'une étude rétrospective, les femmes ayant des taux de CD4+ > 250 cellules/mm<sup>3</sup> avaient un risque 9 fois plus élevé de présenter un rash associé à des effets indésirables hépatiques en comparaison aux femmes ayant des taux de CD4+ < 250 cellules/mm<sup>3</sup> (8,4 % vs 0,9 %). Une augmentation du risque était observée chez les hommes avec des taux de CD4+ > 400 cellules/mm<sup>3</sup> en comparaison aux hommes avec des taux de CD4+ < 400 cellules/mm<sup>3</sup> (4,5 % vs 0,7 %).

Les patients doivent être informés que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations majeures de la toxicité de VIRAMUNE, et qu'elles exigent une surveillance étroite au cours des 18 premières semaines de traitement. Ils doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin immédiatement en cas de survenue de symptômes évocateurs d'une hépatite.

### Surveillance hépatique

Des anomalies fonctionnelles hépatiques ont été constatées chez des patients traités par VIRAMUNE, dans certains cas, au cours des premières semaines de traitement.

Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques ont été fréquemment décrites, elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par VIRAMUNE. Une élévation asymptomatique des Gamma-GT ne nécessite pas l'arrêt du traitement par VIRAMUNE.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, lors du 3<sup>e</sup> mois, puis régulièrement. La fonction hépatique doit être contrôlée en cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d'une hépatite et/ou d'une réaction d'hypersensibilité.

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

Les médecins et les patients doivent être vigilants en ce qui concerne les signes précoces ou les symptômes d'hépatite (anorexie, nausées, ictère, bilirubinurie, selles décolorées, hépatomégalie ou douleur hépatique à la palpation). Les patients doivent être informés de la nécessité d'une consultation médicale rapide en cas de survenue de ces symptômes.

**En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 5 fois la normale pendant le traitement, VIRAMUNE doit être immédiatement arrêté. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, de rash, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une réadministration de VIRAMUNE peut être envisagée, au cas par cas, à la posologie initiale de 200 mg par jour pendant 14 jours puis en augmentant cette dose à 400 mg par jour. Dans ce cas une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, le traitement doit être définitivement arrêté.**

**En cas de survenue de manifestations cliniques d'hépatite, caractérisées par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère ET des anomalies biologiques (anomalie modérée à sévère des paramètres biologiques hépatiques à l'exception des gamma-GT), VIRAMUNE doit être définitivement arrêté. VIRAMUNE ne doit pas être réadministré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.**

### Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de VIRAMUNE n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. VIRAMUNE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir paragraphe 4.3).

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.