

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** VIRAMUNE 200 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Comprimé dosé à 200 mg de névirapine anhydre (principe actif). Pour les excipients, voir "Liste des excipients". **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé. VIRAMUNE 200 mg comprimés sont des comprimés blancs, ovales, biconvexes. Un coté est gravé du code « 54 193 », avec une ligne séparatrice entre « 54 » et « 193 ». L'autre coté est marqué du symbole du laboratoire pharmaceutique. **DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques :** VIRAMUNE est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le VIH-1, présentant un déficit immunitaire évolutif ou avancé. L'expérience acquise avec VIRAMUNE concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les données sur l'efficacité d'une trithérapie comprenant des antiprotéases à la suite d'un traitement par VIRAMUNE sont actuellement insuffisantes. Voir le paragraphe "Propriétés pharmacodynamiques". **Posologie et mode d'administration : – Patients âgés de 16 ans et plus :** La posologie recommandée de VIRAMUNE est d'un comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées) puis d'un comprimé à 200 mg deux fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux n'ayant pas fait l'objet d'une prescription antérieure. Des souches virales résistantes émergent rapidement et uniformément quand VIRAMUNE est administré en monothérapie, c'est pourquoi VIRAMUNE doit toujours être associé à d'autres agents antirétroviraux. Les recommandations concernant la posologie et le suivi du traitement des autres agents antirétroviraux associés doivent être correctement suivies. **– Patients âgés de moins de 16 ans (adolescents) :** Les comprimés de VIRAMUNE dosés à 200 mg, selon la posologie décrite ci-dessus, conviennent aux enfants plus grands, notamment les adolescents, en dessous de 16 ans et pesant 50 kg ou plus. Pour les enfants de ce groupe d'âge pesant moins de 50 kg, VIRAMUNE est disponible sous forme de suspension buvable dont la posologie peut être ajustée en fonction du poids (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de VIRAMUNE 50 mg / 5 ml suspension buvable). **– Recommandations pour la prise en charge thérapeutique :** Un bilan biochimique (comprenant les paramètres fonctionnels hépatiques) doit être effectué avant le début du traitement par VIRAMUNE et à intervalles adéquats au cours de celui-ci. Se référer au paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" pour les manifestations de toxicité du produit nécessitant l'interruption du traitement. En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour, la posologie de VIRAMUNE ne doit pas être augmentée tant que les troubles cutanés persistent. Les cas isolés d'éruption cutanée doivent être étroitement surveillés (Se référer au paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). Tout traitement par VIRAMUNE interrompu pendant plus de sept jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée: un comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (phase initiale) puis un comprimé à 200 mg deux fois par jour. VIRAMUNE doit être administré sous la surveillance de médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. VIRAMUNE ne doit pas être réadministré aux patients chez qui le traitement a été interrompu définitivement à la suite d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine. 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. VIRAMUNE ne doit pas être réadministré à des patients ayant présenté, lors d'un précédent traitement par VIRAMUNE, des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 5 fois la valeur normale, et chez lesquels des anomalies fonctionnelles hépatiques sont réapparues lors de la réadministration de VIRAMUNE (voir le paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en même temps que la prise de VIRAMUNE du fait du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction des effets cliniques de la névirapine (voir le paragraphe "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction"). Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de la rifampicine et de VIRAMUNE n'est pas recommandée (voir également le paragraphe "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction"). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** Compte tenu des données pharmacodynamiques (voir paragraphe "Propriétés pharmacodynamiques"), VIRAMUNE doit être administré en association à au moins deux autres agents antirétroviraux.

**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 "Posologie et mode d'administration").**

**– Atteintes cutanées :** Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital, y compris des cas fatals, sont survenues chez des patients traités par VIRAMUNE, principalement au cours des 6 premières semaines du traitement. Il s'agit de cas de syndrome de Stevens-Johnson, de cas de syndrome de Lyell et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et des atteintes viscérales. Les patients doivent être étroitement surveillés au cours des 18 premières semaines de traitement. En cas de survenue d'une éruption isolée, son évolution doit être étroitement surveillée. L'administration de VIRAMUNE doit être définitivement interrompue dans tous les cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou d'une éruption accompagnée de symptômes généraux (tels que fièvre, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, douleur musculaire ou articulaire ou malaise général), y compris en cas de syndrome de Stevens-Johnson, ou de syndrome de Lyell. VIRAMUNE doit être interrompu définitivement chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux et d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale), voir le paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi". L'administration de VIRAMUNE à une dose supérieure à la posologie recommandée est susceptible d'accroître la fréquence et la gravité des effets indésirables cutanés comme les syndromes de Stevens-Johnson et les syndromes de Lyell. L'administration concomitante de prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours de traitement par VIRAMUNE), ne semble pas réduire l'incidence des éruptions cutanées liées au traitement par VIRAMUNE, et pourrait être associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des éruptions cutanées au cours des 6 premières semaines de traitement. Certains facteurs de risque, favorisant la survenue d'atteintes cutanées sévères, ont été identifiés : non-respect de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg par jour, et délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation médicale. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée que les hommes, qu'elles reçoivent ou non un traitement comprenant VIRAMUNE. Il est recommandé d'expliquer aux patients qu'une des principales manifestations de toxicité de VIRAMUNE sont des éruptions cutanées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée et d'éviter tout retard entre les premiers symptômes et la consultation médicale. La majorité des éruptions cutanées associées à VIRAMUNE survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Leur apparition doit donc être étroitement surveillée chez les patients traités au cours de cette période. Les patients doivent également être informés qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée au cours des deux premières semaines de traitement, la posologie de VIRAMUNE ne doit pas être augmentée tant que persiste l'éruption cutanée.

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.

– **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 "Contre-indications"). 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. **Autres mises en garde** : VIRAMUNE associé à d'autres traitements anti-rétroviraux n'étant pas un traitement curatif des patients infectés par le VIH-1, des pathologies dues à la progression de l'infection ne sont pas exclues sous traitement, y compris des infections opportunistes. Les effets à long terme de la névirapine ne sont actuellement pas connus. Aucune donnée n'indique que VIRAMUNE associé à d'autres traitements anti-rétroviraux puisse réduire le risque de transmission du VIH-1 par voie sexuelle ou sanguine. Les événements indésirables suivants ont été observés lors de l'administration de VIRAMUNE en association à d'autres agents antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique et thrombocytopénie. Ces événements indésirables sont communément observés avec d'autres agents antirétroviraux. Ils peuvent se produire quand VIRAMUNE est administrée en association avec d'autres agents. Il est cependant peu probable que ces événements soient liés au traitement par VIRAMUNE. Rarement, des syndromes d'insuffisance hépato-rénale ont été rapportés. Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tel qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement tels qu'une plus longue durée de traitement anti-rétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée au dosage effectué à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir le paragraphe "Effets indésirables"). La névirapine peut interagir avec certains médicaments. Il faut donc conseiller aux patients de signaler à leur médecin tout autre traitement associé. Il faut déconseiller aux patientes traitées par VIRAMUNE la prise d'un contraceptif oral ou toute autre méthode hormonale en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. L'association à une méthode de contraception mécanique est donc recommandée (par exemple préservatif masculin). Cette méthode de contraception permet de plus de réduire le risque de transmission du VIH. Si le traitement contraceptif est utilisé dans un but de régulation hormonale son efficacité thérapeutique doit être surveillée en cas de traitement concomitant par VIRAMUNE. Les résultats pharmacocinétiques suggèrent de prendre des précautions lorsque VIRAMUNE est administrée chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique et VIRAMUNE ne doit pas être administrée chez des patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique. En général, les résultats suggèrent que les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, définie par un score Child-Pugh ≤ 7 ne nécessitent pas d'adaptation de la dose de VIRAMUNE. Chez les patients insuffisants rénaux, sous dialyse, les résultats pharmacocinétiques suggèrent qu'une dose additionnelle de 200 mg de VIRAMUNE après chaque dialyse, pourrait compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Par ailleurs, les patients avec une CL cr ≥ 20 ml/min ne nécessitent pas d'adaptation de la dose de VIRAMUNE (voir le paragraphe "Propriétés pharmacocinétiques"). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : – **Analogues nucléosidiques** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire si VIRAMUNE est associé à la zidovudine, à la didanosine ou à la zalcitabine. L'analyse groupée des résultats de deux études où VIRAMUNE avait été administré à raison de 400 mg/jour seule ou associée

à la didanosine (200-300 mg/jour) ou à la zalcitabine (0,375-0,75 mg/jour) chez 33 patients infectés par le VIH et traités par la zidovudine a indiqué que la névirapine avait diminué de façon non significative l'aire sous la courbe (ASC) de la zidovudine (- 13 %) et avait augmenté de façon également non significative la  $C_{max}$  de la zidovudine (+ 5,8 %). Dans un sous-groupe de patients (n = 6) ayant reçu VIRAMUNE (400 mg/jour) et la didanosine au cours d'un traitement chronique par la zidovudine, la névirapine a significativement diminué l'ASC de la zidovudine (- 32 %) et a réduit sa  $C_{max}$  de façon non significative (- 27 %). L'application de tests pour séries appariées a montré que la zidovudine n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine. Une étude croisée a indiqué que la névirapine ne modifiait pas les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine (n = 18) et de la zalcitabine (n = 6) à l'état d'équilibre. Les résultats d'une étude menée sur 36 jours chez des patients infectés par le VIH (n = 25) ayant reçu une association de VIRAMUNE, nelfinavir (750 mg trois fois par jour) et stavudine (30-40 mg deux fois par jour) ne montrent aucune modification significative de l'ASC ou de la  $C_{max}$  de la stavudine. Au cours d'une étude de pharmacocinétique de population (n = 90) où les patients étaient traités par la lamivudine associée à VIRAMUNE ou à un placebo, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne la clairance apparente ou le volume de distribution de la lamivudine. Ces résultats suggèrent que la névirapine n'a pas d'effet inducteur sur la clairance de la lamivudine. – **Analogues non nucléosidiques** : Les résultats d'une étude clinique (n = 14) montrent que les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine (à l'état d'équilibre) ne sont pas affectés par la co-administration d'éfavirenz. Cependant, les taux d'éfavirenz sont significativement diminués en présence de névirapine. L'ASC d'éfavirenz diminue de 22 % et la  $C_{min}$  de 36 %. En cas de co-administration avec la névirapine, une augmentation de la dose d'éfavirenz jusqu'à 800 mg une fois par jour peut être justifiée. – **Antiprotéases** : La névirapine est un inducteur faible à modéré du système enzymatique hépatique CYP3A ; en cas de coadministration de la névirapine avec des antiprotéases (également métabolisées par l'enzyme CYP3A), il est possible d'observer des modifications des concentrations plasmatiques des produits administrés. Les résultats d'une étude clinique (n = 31) chez des patients infectés par le VIH ayant reçu VIRAMUNE et du saquinavir (gélules en gélatine dure, 600 mg trois fois par jour) indiquent que la coadministration de ces produits réduit en moyenne de 24 % l'ASC du saquinavir (p = 0,041) mais qu'elle n'a pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique de névirapine. Ce phénomène d'interaction, limitant les taux plasmatiques de saquinavir peut sensiblement diminuer la biodisponibilité des gélules de saquinavir. Une autre étude (n = 20) évalue la prise de saquinavir capsule molle une fois par jour avec une dose de 100 mg de ritonavir. Tous les patients recevaient de façon concomitante VIRAMUNE. L'étude montre que la combinaison du saquinavir capsule molle avec 100 mg de ritonavir n'a aucun effet mesurable sur les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine en comparaison aux valeurs historiques. L'effet de la névirapine sur les propriétés pharmacocinétiques du saquinavir capsules molles en association à 100 mg de ritonavir est modeste et sans pertinence clinique. Les résultats d'une étude clinique (n = 25) chez des patients infectés par le VIH ayant reçu VIRAMUNE et de l'indinavir (800 mg toutes les 8 heures) indiquent que leur coadministration réduit en moyenne de 28 % l'ASC de l'indinavir (p < 0,01), sans produire de changements significatifs sur les taux plasmatiques de la névirapine. Aucune conclusion clinique définitive n'est disponible quant à l'impact potentiel de la coadministration de ces deux antirétroviraux. Une augmentation de la posologie de l'indinavir à 1000 mg toutes les huit heures doit être envisagée en cas d'association à la névirapine à la dose de 200 mg deux fois par jour. Cependant, aucune donnée actuellement disponible ne permet de déterminer si l'activité antivirale à court et long terme de l'association indinavir 800 mg toutes les huit heures et névirapine 200 mg deux fois par jour différera de celle de l'association quand l'indinavir est augmenté à 1000 mg toutes les huit heures. Les résultats d'une étude clinique (n = 25) chez des patients infectés par le VIH ayant reçu VIRAMUNE et du ritonavir (600 mg deux fois par jour après augmentation progressive de la dose) indiquent que la coadministration ne produit pas de modifications significatives des taux plasmatiques des deux produits. Les résultats d'une étude menée sur 36 jours chez des patients infectés par le VIH (n = 25) ayant reçu une association de VIRAMUNE, nelfinavir (750 mg trois fois par jour) et stavudine (30-40 mg deux fois par jour) ne montrent aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir après l'introduction de la névirapine (ASC + 4 %,  $C_{max}$  + 14 % et  $C_{min}$  - 2 %). Aucune différence dans les taux plasmatiques de névirapine n'a été mise en évidence par rapport aux valeurs observées chez des patients témoins. La tolérance de ces diverses antiprotéases n'a pas été affectée par leur association à VIRAMUNE. Chez des volontaires sains, il n'y a aucun changement apparent des propriétés pharmacocinétiques du lopinavir lors de l'administration concomitante de VIRAMUNE. Chez les patients en première ligne d'antiprotéase, une réponse virologique satisfaisante a été observée lors de l'utilisation de la névirapine en association avec le lopinavir/ritonavir 400/100 mg (3 gélules) deux fois par jour et avec des analogues nucléosidiques. Les résultats d'une étude pharmacocinétique chez l'enfant démontrent que les concentrations de lopinavir diminuent en cas de co-administration avec la névirapine. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue. Cependant, il est conseillé d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir jusqu'à 533/133 mg (4 gélules ou 6.5 ml) en cas d'association avec la névirapine chez les patients pour qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est cliniquement suspectée (en fonction des traitements antérieurs ou à partir des résultats d'analyse de laboratoire). – **Kétoconazole** : Au cours d'une étude, l'administration de névirapine à la dose de 200 mg deux fois par jour et de kétoconazole à la dose de 400 mg une fois par jour, a conduit à une diminution significative des paramètres pharmacocinétiques du kétoconazole (diminution moyenne de 63 % de l'ASC du kétoconazole et de 40 % de la  $C_{max}$ ). Au cours de la même étude, l'administration de kétoconazole a conduit à une augmentation de 15 à 28 % des taux plasmatiques de névirapine par rapport aux valeurs observées chez les patients témoins. Le kétoconazole et VIRAMUNE ne doivent pas être administrés simultanément. Les effets de la névirapine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole ne sont pas connus. – **Fluconazole** : La co-administration de fluconazole et de VIRAMUNE entraîne une augmentation de l'exposition à la névirapine d'environ 100% par rapport aux valeurs observées lorsque la VIRAMUNE a été administrée seule. La prescription concomitante de ces deux médicaments doit s'accompagner de la plus grande précaution et les patients doivent être surveillés étroitement du fait du risque d'augmentation de l'exposition à la névirapine. Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif de la névirapine sur le fluconazole. – **Contraceptifs oraux** : Les contraceptifs oraux ne devraient pas être utilisés comme la seule méthode de contraception chez les patientes infectées par le VIH, d'autres méthodes contraceptives (en particulier mécaniques) sont donc recommandées chez les patients traités par VIRAMUNE. En outre, une interaction pharmacocinétique entre la névirapine et les contraceptifs oraux a été mise en évidence. La névirapine (200 mg deux fois par jour) a été associée à un traitement contraceptif par voie orale (dose unique de 0,035 mg d'éthinylestradiol et de 1,0 mg de noréthistérone). Par rapport aux concentrations plasmatiques observées avant l'administration de névirapine, l'aire sous la courbe moyenne du 17 $\alpha$ -éthinylestradiol a subi une diminution significative de 29 % après 28 jours de traitement par la névirapine. Le temps de présence moyen et la demi-vie de l'éthinylestradiol ont également diminué de façon significative. L'aire sous la courbe moyenne de la noréthistérone a subi une réduction significative (- 18 %), sans modification du temps de présence moyen ou de la demi-vie. L'importance de ces résultats suggère que la dose de contraceptif devrait être adaptée, en cas d'association à la névirapine, si le traitement n'est pas utilisé à des fins de contraception (par exemple pour le traitement de l'endométriose). – **Autres médicaments métabolisés par le système enzymatique CYP3A** : La névirapine est un inducteur des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6. Le phénomène d'induction métabolique est maximal au cours des deux à quatre semaines suivant l'initiation du traitement. Selon les connaissances actuelles sur le métabolisme de la méthadone, la névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques de la méthadone par augmentation de son métabolisme hépatique. Des cas de syndromes de sevrage opiacé ont été rapportés lors de l'administration concomitante de VIRAMUNE et de méthadone. Les patients sous méthadone commençant un traitement par VIRAMUNE doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et d'une adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone. En cas de coadministration, VIRAMUNE peut réduire les concentrations plasmatiques d'autres médicaments qui sont des substrats des systèmes enzymatiques CYP3A et CYP2B6. En cas d'association à VIRAMUNE, il est recommandé de contrôler l'efficacité thérapeutique des produits métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450. – **Inhibiteurs des isoenzymes CYP** : Les résultats d'une étude d'interaction entre la névirapine et la clarithromycine (n = 18) ont montré une réduction significative de l'ASC (- 30 %) et de la  $C_{max}$  (- 21 %) de la clarithromycine accompagnée d'une augmentation significative de l'ASC (+ 58 %) et de la  $C_{max}$  (+ 62 %) du métabolite actif 14-OH-clarithromycine. Une augmentation significative de la  $C_{min}$  (+ 28 %) de la névirapine a été observée, ainsi qu'une augmentation non significative de son ASC (+ 26 %) et de sa  $C_{max}$  (+ 24 %). Ces résultats laissent supposer qu'aucune adaptation posologique de l'un ou l'autre des traitements n'est nécessaire en cas d'association de VIRAMUNE et de clarithromycine. Il est toutefois recommandé de contrôler la fonction hépatique, ainsi que l'activité du traitement vis-à-vis de *Mycobacterium avium-intracellulaire*. Le suivi des concentrations plasmatiques minimales de la névirapine à l'état d'équilibre chez des patients ayant reçu un traitement continu par VIRAMUNE a révélé que ces concentrations étaient plus élevées lors de traitements simultanés par la cimétidine (+ 7 % ; n = 13). – **Inducteurs des isoenzymes CYP** : Les résultats d'une étude ouverte (n = 14) menée afin d'évaluer les effets de la névirapine sur les paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine à l'état d'équilibre ne montrent pas de différences significatives de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la rifampicine. Par contre, l'administration de rifampicine a conduit à une diminution significative de

l'ASC (- 58 %), de la  $C_{max}$  (+ 50 %) et de la  $C_{min}$  (- 68 %) de la névirapine par rapport aux valeurs observées avant administration de rifampicine. Les données pharmacocinétiques disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de rifampicine et de VIRAMUNE n'est pas recommandée. Ces médicaments ne doivent donc pas être associés. Les médecins amenés à traiter des patients coinfectés par le bacille de la tuberculose et utilisant une thérapie incluant VIRAMUNE, peuvent utiliser la rifabutine à la place de la rifampicine. La rifabutine et VIRAMUNE peuvent être administrées conjointement sans adaptation posologique (Voir ci-après). Sinon, les médecins peuvent modifier le traitement antirétroviral par une association triple d'analogues nucléosidiques durant une période variable en fonction du traitement de la tuberculose (voir le paragraphe "Contre-indications"). Au cours d'une étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques, la co-administration de VIRAMUNE et de rifabutine a entraîné une augmentation moyenne non significative (+12 %) de l'ASC à l'état d'équilibre de la rifabutine, une diminution non significative (- 3 %) de sa  $C_{min}$  à l'état d'équilibre et une augmentation significative (+ 20 %) de sa  $C_{max}$  à l'état d'équilibre. Des modifications non significatives ont été observées pour l'ASC, la  $C_{min}$  à l'état d'équilibre et la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre de la 25-O-desacetyl-rifabutine, métabolite actif de la rifabutine. Une augmentation statistiquement significative de la clairance apparente de la névirapine (+ 9 %) a été rapportée après l'administration de rifabutine. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement notable entre la névirapine et la rifabutine. En conséquence, ces deux médicaments peuvent être associés sans adaptation de la posologie à condition de surveiller soigneusement l'apparition éventuelle d'effets indésirables. – **Warfarine** : L'interaction entre la névirapine et la warfarine (agent antithrombotique) est complexe, avec un risque, aussi bien d'augmentation ou de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante. L'effet de l'interaction peut varier durant les premières semaines de la co-administration ou lors de l'arrêt de VIRAMUNE ce qui nécessite une étroite surveillance de l'activité anticoagulante. – **Hypericum perforatum** : Les taux sériques de névirapine peuvent être réduits avec l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes intervenant sur le métabolisme des médicaments et/ou des protéines de liaison. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent donc pas être associées à VIRAMUNE. Si un patient est déjà traité par du millepertuis, il faut vérifier les taux sériques de névirapine et si possible la charge virale et arrêter le millepertuis. Suite à l'arrêt du traitement par le millepertuis, les taux de névirapine peuvent augmenter. Une adaptation posologique de Viramune peut être nécessaire. L'effet inducteur peut se prolonger pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du millepertuis. – **Autres informations** : Des études menées sur microsomes hépatiques humains indiquent que la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine n'est pas affectée par la présence des produits suivants : dapsonne, rifabutine, rifampicine et triméthoprime-sulfaméthoxazole. En revanche, le kétoconazole et l'érythromycine ont significativement inhibé la formation des métabolites hydroxylés de la névirapine. **Grossesse et allaitement** : Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors des études de toxicité sur la reproduction menées chez la rate et la lapine gestantes. Aucune étude contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte. En conséquence, VIRAMUNE ne doit être utilisé chez la femme enceinte que lorsque le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez l'enfant et la prudence est recommandée en cas de prescription de VIRAMUNE chez la femme enceinte. Les résultats d'une étude pharmacocinétique (ACTG 250) menée chez 10 femmes enceintes infectées par le VIH-1 et recevant une dose orale unique de 100 ou 200 mg de VIRAMUNE, 5,8 heures (médiane) avant la naissance de l'enfant montrent que la névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission postnatale du virus et d'interrompre l'allaitement en cas d'instauration d'un traitement par VIRAMUNE. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets de la névirapine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Au cours des essais cliniques, les événements indésirables le plus souvent décrits et imputés à VIRAMUNE ont été des cas d'éruption cutanée, de nausées, d'asthénie, de fièvre, de céphalées, de vomissements, de diarrhées, de douleurs abdominales et de myalgies.

L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de VIRAMUNE montre que les effets indésirables les plus graves sont les cas de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique et les réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale). Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (voir le paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Les événements indésirables suivants, pouvant être associés à l'administration de névirapine, ont été rapportés : L'estimation de leur fréquence de survenue est basée sur l'analyse groupée des données des essais cliniques concernant les événements considérés comme associés au traitement par la névirapine. Fréquences de survenue : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000). **Troubles du système sanguin et lymphatique** : Rare : granulocytopenie, anémie ; **Troubles du système immunitaire** : Fréquent : réactions allergiques ; Rare : réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique. **Troubles du système nerveux** : Fréquent : céphalées. **Troubles gastrointestinaux** : Fréquent : nausées ; Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales ; Rare : diarrhées. **Troubles hépato-biliaires** : Fréquent : hépatite (1,2 %), tests de la fonction hépatiques anormaux ; Peu fréquent : jaunisse ; Rare : insuffisance hépatique / hépatite fulminante. **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Fréquent : éruption cutanée (9 %) ; Peu fréquent : Syndrome de Stevens-Johnson (0,3 %), urticaire ; Rare : Syndrome de Lyell, angioedème. **Troubles ostéomusculaires, des tissus conjonctifs et osseux** : Peu fréquent : myalgies ; Rare : arthralgies. **Troubles généraux et troubles liés au site d'administration** : Peu fréquent : Fatigue, fièvre. Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison). Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir le paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). – **Peau et tissu sous-cutané** : Les manifestations les plus fréquentes de la toxicité de VIRAMUNE sont des éruptions cutanées. Les troubles de ce type ont été imputés à VIRAMUNE chez 9 % des patients ayant reçu VIRAMUNE en association à d'autres antirétroviraux lors des études contrôlées. Lors de ces études, des éruptions cutanées ont été constatées chez 24 % des patients traités par VIRAMUNE contre 15 % de ceux des groupes témoins. Des éruptions cutanées sévères sont survenues chez 1,7 % des patients traités par VIRAMUNE contre 0,2 % de ceux des groupes témoins. Les éruptions cutanées sont habituellement d'intensité légère à modérée et à type d'éruptions érythémateuses maculopapuleuses s'accompagnant ou non de prurit et localisées au tronc, à la face et aux membres. Des réactions allergiques (réaction anaphylactique, angioedème et urticaire) ont été rapportées. Les éruptions cutanées surviennent seules ou dans un contexte de manifestation d'hypersensibilité caractérisée par une 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. Des éruptions cutanées sévères, mettant en jeu le pronostic vital sont survenues chez des patients traités par VIRAMUNE, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et des réactions d'hypersensibilité fatals ont été rapportés. La majorité des éruptions sévères est survenue au cours des 6 premières semaines de traitement nécessitant parfois une hospitalisation (une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans un cas). – **Foie et voies biliaires** : Les anomalies biologiques observées le plus fréquemment sont des augmentations des paramètres fonctionnels hépatiques (ALAT, ASAT, Gamma-GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines). Les élévations asymptomatiques des Gamma-GT sont les événements les plus fréquents. Des cas d'ictères ont été rapportés. Des cas d'hépatite (hépatotoxicité sévère menaçant le pronostic vital, y compris des cas fatals d'hépatite fulminante) sont survenus chez des patients traités par VIRAMUNE. Au cours d'un essai clinique à large échelle, le risque d'effet indésirable hépatique grave a été de 1,2 % chez les 1121 patients ayant reçu VIRAMUNE pendant une durée moyenne de plus d'un an (contre 0,6 % dans le groupe placebo). Le meilleur élément de pronostic pour la survenue des effets indésirables hépatiques graves était l'élévation des paramètres fonctionnels hépatiques par rapport aux valeurs basales. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients (voir le paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). – **Patients âgés de moins de 16 ans** : Les effets indésirables liés à l'administration de VIRAMUNE et rapportés le plus fréquemment chez les 361 enfants traités au cours des études cliniques ont été comparables aux effets indésirables observés chez les adultes, à l'exception des cas de granulocytopenie, observés avec

une fréquence plus importante chez l'enfant. Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de transition de Stevens-Johnson / Lyell ont été rapportés dans cette population. **Surdosage** : Il n'existe aucun antidote connu de VIRAMUNE en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à VIRAMUNE ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Ils se sont manifestés par des œdèmes, des érythèmes noueux, une asthénie, de la fièvre, des céphalées, des insomnies, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, élévation des transaminases et une perte de poids. Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique: antiviral, code ATC J05A G01. – **Mécanisme d'action** : La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. Elle se lie directement à la transcriptase inverse et bloque les activités ADN-polymérase dépendantes de l'ARN et de l'ADN en perturbant le site catalytique de l'enzyme. La névirapine n'entre pas en compétition avec la matrice génétique ou les nucléosides triphosphates. Elle n'inhibe pas la transcriptase inverse du VIH-2 et les ADN-polymérases des eucaryotes (par exemple ADN-polymérases humaines alpha, bêta, gamma ou delta). – **Résistances** : Des souches de VIH de sensibilité diminuée (100-250 fois) à la névirapine émergent *in vitro*. Des modifications phénotypiques et génotypiques de souches de VIH se sont produites chez des patients traités par VIRAMUNE seule ou associée à la zidovudine pendant une à douze semaines. Des souches de VIH dont la sensibilité à la névirapine *in vitro* avait diminué de plus de 100 fois par rapport à la période pré-thérapeutique ont été isolées après 8 semaines de traitement par VIRAMUNE en monothérapie chez tous les patients testés, quelle que soit la posologie. L'association VIRAMUNE + zidovudine ne modifie pas le taux d'émergence de virus résistant à la névirapine. Les résistances d'origine phénotypique et génotypique ont été étudiées chez des patients traités par VIRAMUNE en association à un ou deux autres anti-rétroviraux, ainsi que chez les patients non traités par VIRAMUNE (groupe comparateur) de l'essai INCAS. Des sujets naïfs de tout traitement anti-rétroviral, présentant des taux de CD4 compris entre 200 et 600 cellules/mm<sup>3</sup> ont reçu pendant 52 semaines ou plus les associations suivantes : VIRAMUNE + zidovudine (n = 46), zidovudine + didanosine (n = 51) ou VIRAMUNE + zidovudine + didanosine (n = 51). Des évaluations virologiques ont été réalisées au stade initial, puis à 6 et 12 mois. Le test d'évaluation des résistances d'origine phénotypique nécessitait un minimum de 1000 copies d'ARN viral par ml pour permettre l'amplification du virus. Au sein des trois groupes étudiés, 16, 19 et 28 patients respectivement présentaient des isolats évaluable au stade initial, et ont été maintenus dans l'étude pendant 24 semaines au moins. Cinq cas de résistance d'origine phénotypique à la névirapine ont été identifiés au stade initial ; les valeurs de la CI<sub>50</sub> étaient augmentées d'un facteur 5 à 6,5 dans trois cas, et de plus de 100 dans les deux autres cas. Au bout de 24 semaines, tous les isolats disponibles collectés chez les patients traités par VIRAMUNE étaient résistants à la névirapine, tandis que 18 patients sur 21 (86 %) étaient porteurs de tels isolats entre les semaines 30 et 60. Pour 16 patients, le taux d'ARN viral était inférieur à la limite de détection (taux inférieur à 20 copies/ml pour 14 patients et inférieur à 400 copies/ml pour 2 patients). En admettant que la diminution du taux d'ARN viral en dessous de la limite de 20 copies/ml implique une sensibilité du virus au traitement par névirapine, 45 % des patients (17 sur 38) présentaient des isolats sensibles à la névirapine. La totalité des isolats des 11 sujets traités par VIRAMUNE + zidovudine et testés pour la résistance d'origine phénotypique étaient résistants à la névirapine au bout de 6 mois. Un cas de résistance à la didanosine a été observé au cours de la période de suivi. Les résistances à la zidovudine ont émergé plus fréquemment après 30 à 60 semaines, en particulier chez les patients sous bithérapie. Les taux de résistance à la zidovudine, basés sur les valeurs de la CI<sub>50</sub>, sont apparus plus faibles dans le groupe traité par VIRAMUNE + zidovudine + didanosine que dans les autres groupes. En ce qui concerne la résistance à la névirapine, tous les isolats séquencés présentaient au moins une mutation liée à la résistance, les plus fréquentes étant les mutations isolées K103N et Y181C. Des combinaisons de mutations ont été observées chez 9 des 12 patients étudiés. Ces données de l'essai INCAS confirment que l'utilisation de thérapeutiques puissantes retarde le développement des résistances aux traitements antirétroviraux. La pertinence clinique des modifications phénotypiques et génotypiques observées sous VIRAMUNE n'est pas établie. Il existe également un risque d'émergence rapide de résistance aux INNTI en cas d'échec virologique. – **Résistances croisées** : L'émergence rapide de souches de VIH présentant une résistance croisée à divers INNTI a été observée *in vitro*. Les données ayant trait aux possibilités de résistance croisée entre la névirapine, INNTI, et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont très limitées. Des souches provenant de quatre patients présentaient une résistance *in vitro* à la zidovudine mais demeuraient sensibles à la névirapine. Des souches, isolées de six patients, résistantes à la névirapine demeuraient sensibles à la zidovudine et à la didanosine. Des résistances croisées entre la névirapine et les antiprotéases semblent improbables, les cibles enzymatiques de ces deux types de molécules étant différentes. Les résistances croisées entre les INNTI actuellement autorisés sont multiples. Des données génotypiques de résistance indiquent que chez la plupart des patients en échec thérapeutique aux INNTI, les souches virales expriment une résistance croisée aux autres INNTI. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander une utilisation séquentielle des INNTI. – **Effets pharmacodynamiques** : VIRAMUNE a été évalué pour le traitement des patients naïfs et pour celui des patients préalablement traités par des antirétroviraux. L'essai ACTG 241 a comparé la trithérapie VIRAMUNE + zidovudine + didanosine à la bithérapie zidovudine + didanosine, chez 398 patients infectés par le VIH-1 (taux de CD4+ initial moyen: 153/mm<sup>3</sup> ; concentration plasmatique moyenne initiale d'ARN de VIH-1 : 4,59 log<sub>10</sub> copies/ml) et traités préalablement pendant au moins six mois par analogues nucléosidiques (durée moyenne 115 semaines). Parmi ces patients lourdement prétraités, ceux du groupe traité par trithérapie ont présenté une amélioration significative des critères taux d'ARN viral et taux de CD4+ pendant une durée d'un an par rapport au groupe bithérapie. L'étude INCAS, comparant trois associations, VIRAMUNE + zidovudine + didanosine, zidovudine + didanosine et VIRAMUNE + zidovudine, chez 151 patients naïfs infectés par le VIH-1 (taux de CD4+ compris entre 200 et 600 cellules/mm<sup>3</sup> [valeur moyenne 376 cellules/mm<sup>3</sup>], concentration plasmatique moyenne initiale d'ARN de VIH-1 : 4,41 log<sub>10</sub> copies/ml [25704 copies/ml]) a mis en évidence une amélioration observable sur plus d'un an pour le groupe trithérapie. Les patients étaient traités par VIRAMUNE (ou par son placebo) à la dose de 200 mg par jour pendant deux semaines puis 200 mg deux fois par jour, par la zidovudine à la dose de 200 mg trois fois par jour, et par la didanosine aux doses de 125 ou 200 mg deux fois par jour (en fonction du poids). VIRAMUNE a été évaluée en association avec la zalcitabine, la stavudine, la lamivudine, l'indinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir et le lopinavir. Aucun problème majeur de tolérance n'a été rapporté à ce jour avec ces associations. D'autres études sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance de VIRAMUNE en polythérapie chez les patients en échec thérapeutique après un traitement par antiprotéases. – **Transmission materno-fœtale** : Deux études ont évalué l'efficacité de VIRAMUNE dans la prévention de la transmission materno-fœtale par le VIH-1. Au cours de ces essais, les mères ont reçu uniquement les traitements antirétroviraux étudiés. Dans l'essai HIVNET 012, réalisé à Kampala (Ouganda), des couples mère-enfant étaient randomisés pour recevoir VIRAMUNE par voie orale (mère : dose unique de 200 mg au déclenchement du travail ; enfant : dose unique de 2 mg/kg dans les 72 heures suivant la naissance), ou la zidovudine selon un schéma thérapeutique ultra-court par voie orale (mère : 600 mg au déclenchement du travail puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement, enfant : 4 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours). Le taux cumulé d'infection par le VIH-1 chez l'enfant à 14-16 semaines était de 13,1 % (n = 310) dans le groupe VIRAMUNE versus 25,1 % dans le groupe de traitement ultra-court par zidovudine (n = 308) (p = 0,00063). Dans l'essai SAINT, réalisé en Afrique du Sud, des couples mère-enfant étaient randomisés pour recevoir VIRAMUNE par voie orale (mère : 200 mg pendant le travail et 200 mg 24 à 48 heures après l'accouchement ; enfant : 6 mg 24 à 48 heures après l'accouchement) ; ou la zidovudine plus lamivudine suivant un schéma thérapeutique court par voie orale (mère : zidovudine 600 mg puis 300 mg toutes les 3 heures pendant le travail, suivi par 300 mg deux fois par jour pendant 7 jours après l'accouchement plus lamivudine 150 mg deux fois par jour débuté au moment du travail et poursuivi pendant 7 jours après l'accouchement ; enfant : zidovudine 12 mg deux fois par jour plus lamivudine 6 mg deux fois par jour pendant 7 jours [si poids corporel de l'enfant < 2 kg zidovudine 4 mg/kg deux fois par jour plus lamivudine 2 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours]). Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de transmission du VIH-1 observés après 6-8 semaines dans le groupe VIRAMUNE (5,7 %, n = 652) et dans le groupe zidovudine plus lamivudine (3,6 %, n = 649). Un risque plus élevé de transmission du VIH-1 a été observé chez les bébés dont la mère avait reçu des doses de VIRAMUNE ou zidovudine plus lamivudine moins de deux heures avant l'accouchement. Dans l'étude SAINT, 68 % des mères exposées à la névirapine ont présenté des souches résistantes environ 4 semaines après l'accouchement. La pertinence clinique de ces données dans la population européenne n'a pas été établie. Par ailleurs dans le cas de l'administration de VIRAMUNE en dose unique dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH-1, le risque d'hépatotoxicité pour la mère et l'enfant ne peut être exclu. Dans une étude clinique randomisée en aveugle, chez des femmes traitées par anti-rétroviraux pendant la grossesse (PACTG 316), aucune nouvelle réduction de la transmission materno-fœtale du VIH-1 n'a été observée lorsque la mère et l'enfant recevaient VIRAMUNE en dose unique, respectivement pendant le travail et après la naissance. Les taux de transmission du VIH-1 étaient similaires et bas dans les deux groupes (1,3 % dans le groupe VIRAMUNE, 1,4 % dans le groupe placebo). Il n'a pas été observé de diminution de la transmission materno-fœtale ni chez les femmes ayant un taux d'ARN de VIH-1 en dessous ni au dessus de la limite de quantification avant l'accouchement. Sur

les 95 femmes ayant reçu VIRAMUNE intrapartum, 15% d'entre-elles ont développé des mutations de résistance à la névirapine 6 semaines après l'accouchement.

**Propriétés pharmacocinétiques : – Patients adultes :** La névirapine est facilement absorbée après administration orale (> 90 %) chez des volontaires sains et des adultes infectés par le VIH-1. La biodisponibilité absolue du comprimé à 50 mg a été de  $93 \pm 9 \%$  (moyenne  $\pm$  écart-type) et celle de la solution buvable de  $91 \pm 8 \%$  après l'administration d'une dose unique chez 12 adultes sains. La concentration plasmatique de la névirapine a atteint sa valeur maximale ( $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ;  $7,5 \mu\text{M}$ ) quatre heures après la prise d'une dose unique de 200 mg. Lors d'administrations répétées, les concentrations plasmatiques de la névirapine paraissent augmenter de façon linéaire avec des doses de 200 à 400 mg/jour. D'après des données de la littérature portant sur 20 patients infectés par le VIH, les concentrations  $C_{\text{max}}$  et  $C_{\text{min}}$  à l'état d'équilibre étaient respectivement de  $5,74 \mu\text{g/ml}$  ( $5,00 - 7,44$ ) et de  $3,73 \mu\text{g/ml}$  ( $3,20 - 5,08$ ) et l'AUC de  $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $96,0 - 143,5$ ) chez des patients prenant 200 mg de névirapine 2 fois par jour. D'autres données publiées supportent ces conclusions. L'efficacité à long terme du traitement semble vraisemblablement liée à des concentrations minimales de névirapine supérieures à  $3,5 \mu\text{g/ml}$  chez les patients. VIRAMUNE comprimés et suspension buvable ont fait preuve d'une biodisponibilité comparable et se sont montrés bioéquivalents jusqu'à la dose de 200 mg. L'absorption de la névirapine n'est pas modifiée par la prise de nourriture, les traitements antiacides, ou les médicaments contenant un tampon alcalin (par exemple la didanosine). La névirapine est lipophile et est essentiellement sous forme non ionisée aux pH physiologiques. Après injection intraveineuse chez des adultes sains, le volume de distribution ( $V_{\text{dss}}$ ) de la névirapine a été de  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , ce qui suggère que la névirapine est largement distribuée chez l'homme. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Le taux de liaison de la névirapine aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % quand sa concentration plasmatique est de  $1$  à  $10 \mu\text{g/ml}$ . La concentration de la névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain ( $n = 6$ ) a été égale à 45 % ( $\pm 5 \%$ ) de la concentration plasmatique, soit un rapport voisin de la fraction non liée aux protéines plasmatiques. Des études *in vivo* chez l'homme et *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que la névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome P450, donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P450, mais que d'autres iso-enzymes peuvent jouer un rôle accessoire. Une étude du métabolisme et de l'excrétion a été menée chez huit volontaires sains de sexe masculin après un traitement par la névirapine à raison de 200 mg deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre suivis d'une dose unique de 50 mg de  $^{14}\text{C}$ -névirapine. Après récupération de  $91,4 \pm 10,5 \%$ , de la dose radioactive administrée, il est apparu que l'excrétion était principalement urinaire ( $81,3 \pm 11,1 \%$  contre  $10,1 \pm 1,5 \%$  pour la voie fécale). Plus de 80 % de la radioactivité urinaire correspondent à des glycoconjugués des métabolites hydroxylés. On peut en conclure que, le métabolisme par le cytochrome P450, la glycoconjugaison et l'excrétion urinaire de métabolites glycoconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez l'homme. Seule une faible fraction (< 5 %) de la radioactivité urinaire (représentant moins de 3 % de la dose totale) correspond à la molécule mère intacte, ce qui démontre que l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'excrétion de la névirapine inchangée. Des données montrent que la névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450. La pharmacocinétique de l'auto-induction se caractérise par une augmentation voisine de 1,5 à 2 fois de la clairance apparente de la névirapine entre la première prise orale et deux à quatre semaines de traitement par 200 à 400 mg/jour. Cette auto-induction résulte également en une diminution correspondante de la demi-vie plasmatique terminale de la névirapine, qui passe d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après administration répétée de 200 à 400 mg/jour. **Atteinte de la fonction rénale :** Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine ont été comparées chez 23 sujets présentant soit une insuffisance rénale légère ( $50 \leq \text{CLcr} \leq 80 \text{ ml/min}$ ) ou modérée ( $30 \leq \text{CLcr} \leq 50 \text{ ml/min}$ ), soit une atteinte rénale sévère ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ), soit une insuffisance rénale, ou une insuffisance rénale phase terminale nécessitant une dialyse et chez 8 sujets présentant une fonction rénale normale ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ). L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de névirapine. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de névirapine a été réduite de 43,5 % après une période d'exposition de 1 semaine. Une accumulation des métabolites hydroxy de névirapine dans le plasma a également été observée. Les résultats suggèrent qu'une dose additionnelle de 200 mg de VIRAMUNE après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine. Par ailleurs, chez les patients ayant une clairance à la créatinine  $\geq 20 \text{ ml/min}$ , une adaptation posologique de VIRAMUNE n'est pas nécessaire. **Atteinte de la fonction hépatique :** Les propriétés pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de névirapine ont été comparées chez 10 sujets ayant une atteinte de la fonction hépatique et chez 8 sujets présentant une fonction hépatique normale. Au total, les résultats suggèrent que les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique légère à modérée définie par un score Child-Pugh  $\leq 7$  ne nécessitent pas d'adaptation posologique de VIRAMUNE. Cependant les propriétés pharmacocinétiques de névirapine étudiées chez un sujet avec un score de Child-Pugh de 8 et une ascite modérée à sévère suggèrent que chez les patients dont la fonction hépatique se dégrade, il existe un risque d'accumulation de névirapine dans la circulation systémique. Bien que le volume apparent de distribution de la névirapine corrigé en fonction du poids ait été plus élevé chez les femmes que chez les hommes, aucune différence significative des taux plasmatiques de névirapine n'a été observée en fonction du sexe après administration unique ou répétée. Les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine chez les patients infectés par le VIH-1 ne semblent pas être modifiés par l'âge (entre 19 et 68 ans), ou la race (noirs, hispaniques, caucasiens). VIRAMUNE n'a pas fait l'objet d'études chez des patients de plus de 65 ans. **– Patients âgés de moins de 16 ans :** Les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine ont été étudiés au cours de deux essais ouverts chez des enfants infectés par le VIH-1. Au cours d'une de ces études, neuf enfants infectés par le VIH âgés de 9 mois à 14 ans ont reçu une dose unique (7,5 mg, 30 mg, ou 120 mg par  $\text{m}^2$ ,  $n = 3$  pour chacune de ces trois doses) de VIRAMUNE suspension buvable le matin à jeun. L'aire sous la courbe de la névirapine et le pic de concentration ont augmenté proportionnellement à la dose. Après l'administration, la concentration plasmatique moyenne de névirapine a diminué de façon logarithmique. La demi-vie terminale après administration unique a été de  $30,6 \pm 10,2$  heures. Au cours d'une autre étude par administration répétée, VIRAMUNE a été administrée sous forme de comprimé ou de suspension buvable ( $240$  à  $400 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ ) en monothérapie ou en association à la zidovudine ou à la zidovudine et la didanosine à une population de 37 enfants infectés par le VIH-1 présentant les caractéristiques suivantes : garçons 54 %, caucasiens 27 %, âge moyen 11 mois (valeurs comprises entre 2 mois et 15 ans). Ces patients ont reçu  $120 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$  de névirapine pendant environ 4 semaines, puis  $120 \text{ mg/m}^2$  deux fois par jour (pour les patients âgés de plus de 9 ans) ou  $200 \text{ mg/m}^2$  deux fois par jour (pour les patients âgés de 9 ans ou moins). La clairance de la névirapine corrigée en fonction du poids a atteint des valeurs maximales chez les patients âgés de 1 à 2 ans, puis a diminué chez les patients plus âgés. Les valeurs de la clairance apparente de la névirapine corrigée en fonction du poids étaient environ deux fois supérieures chez les enfants de moins de 8 ans que chez les patients adultes. La demi-vie moyenne de la névirapine observée pour la population de cette étude à l'état d'équilibre a été de  $25,9 \pm 9,6$  heures. Après une administration au long cours, les valeurs moyennes de la demi-vie terminale de névirapine étaient variables en fonction de l'âge : entre 2 mois et 1 an, elle était de 32 heures, entre 1 et 4 ans, de 21 heures, entre 4 et 8 ans, de 18 heures, et après 8 ans, de 28 heures. **Données de sécurité précliniques :** Les données précliniques, basées sur les études classiques (de sécurité, pharmacologie, toxicité à doses répétées, génotoxicité) n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'espèce humaine autres que ceux observés dans les essais cliniques. Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence une altération de la fertilité chez le rat. Les études de carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Chez le rat, ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique. Chez la souris, le mécanisme de formation de ces tumeurs n'a pas été élucidé, la pertinence de ces observations reste donc à déterminer en ce qui concerne le risque pour l'homme. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients :** Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, povidone K26/28 ou K/25, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium. **Incompatibilités :** Sans objet. **Durée de conservation :** 2 ans. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Plaquettes thermoformées (PVC / aluminium) (6 plaquettes de 10 comprimés par boîte). **Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination :** Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/97/055/001. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** 17.02.2003. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Février 2004. Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Remboursé Sec. Soc. Agréé Coll. Prix : 292,81 €. CTJ : 4,88 à 9,76 €.