

ENGLISH

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL

Rx Only

1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 5ml of oral suspension contains Nevirapine 50 mg as Nevirapine hemihydrate

Excipients: Carbopol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sorbitol, sucrose, propylene glycol, polysorbate 80, sodium hydroxide and water.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Nevirapine Oral Suspension is a white to off-white, homogenous suspension. It comes in bottles of 100 mL and 240 mL.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Nevirapine Oral Suspension is indicated in combination with other antiretroviral medicines for the treatment of human immunodeficiency type 1 (HIV-1) infected children with a body weight of less than 25 kg (see section 4.4).

Nevirapine is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-fetal HIV transmission and for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants. The most recent official guidelines on prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV (e.g. those issued by WHO) should be consulted to choose the appropriate regimen.

This product is primarily intended for use in children. Nonetheless, safety information is provided with respect to adult health issues such as liver disease, pregnancy and lactation, to allow full access to all relevant information.

4.2 Posology and method of administration

Nevirapine Oral Suspension should be prescribed by health professionals who are experienced in the treatment of HIV infection.

It is important that the entire measured dose of Nevirapine Oral Suspension oral suspension is administered (which may require rinsing the measuring device with a small quantity of water and administering this to the patient).

Nevirapine can be given with food or between meals.

Treatment of HIV infection (in combination with other antiretroviral medicines)

Dosage in children

For children aged over 6 weeks and weighing up to 25 kg, WHO-recommended doses are tabulated below on the basis of 160–200 mg/m² (maximum 200 mg) once daily for two weeks followed by 160–200 mg/m² (maximum 200 mg) twice daily thereafter.

Weight range	'Lead-in' dose for 2		Maintenance dose	
	Dose in mg	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension	Dose in mg	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension
3–5.9 kg	50 mg once daily	5 ml once daily	50 mg twice daily	5 ml twice daily
6–9.9 kg	80 mg once daily	8 ml once daily	80 mg twice daily	8 ml twice daily
10–13.9 kg	100 mg once daily	10 ml once daily	100 mg twice daily	10 ml twice daily
14–19.9 kg	130 mg once daily	13 ml once daily	130 mg twice daily	13 ml twice daily
20–24.9 kg	150 mg once daily	15 ml once daily	150 mg twice daily	15 ml twice daily

Children weighing under 10 kg should have their weight checked regularly to assess if dose adjustment is necessary.

Dosage in patients weighing 25 kg or more

For these patients nevirapine is also available as 200-mg tablets. The recommended dose for nevirapine is 200 mg once daily for the first 14 days followed by 200 mg nevirapine twice daily. When a patient weighing 25 kg or more is unable to swallow

tablets this dose may be administered as oral suspension, i.e. 20 ml Nevirapine Oral Suspension oral suspension.

Dose management considerations

Patients experiencing rash during the 14-day lead-in period of once-daily dosing should not have their nevirapine dose increased until the rash has resolved. The isolated rash should be closely monitored (please refer to section 4.4). The initial once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days and alternative treatment should be sought due to the possible risk of underexposure and resistance.

Patients who interrupt nevirapine dosing for more than 7 days should restart the recommended dosing regimen using the 14-day lead-in period.

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

Renal impairment

Patients with creatinine clearance > 20 ml/minute do not require a dose adjustment (see section 5.2). For adult patients with renal dysfunction requiring dialysis an additional 200-mg dose of Nevirapine Oral Suspension following each dialysis treatment is recommended.

Hepatic impairment

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

Elderly:

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

Dosage in the prevention of maternal-fetal transmission

Pregnant women should be given a single dose of 200 mg (20 ml of oral suspension) at the onset of labour (check most recent official guidelines on prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV for full regimens).

Newborn infants should be given nevirapine preferably within 6 hours after birth, continuing until 6 weeks old at doses shown below; in the case of breast-fed infants of mothers who are not continuing to receive triple therapy after birth, the infant should continue to receive nevirapine until 1 week after breast-feeding has stopped.

Age	Dose in mg	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml
Birth to 6 weeks weighing under 2.5 kg	10 mg daily	1 ml daily
Birth to 6 weeks weighing over 2.5 kg	15 mg daily	1.5 ml daily
6 weeks–6 months	20 mg daily	2 ml daily
6–9 months	30 mg daily	3 ml daily
9 months to 1 week after end of breastfeeding	40 mg daily	4 ml daily

4.3 Contraindications:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Nevirapine must not be re-administered to patients who have required permanent discontinuation for severe rash, rash accompanied by constitutional symptoms, hypersensitivity reactions, or clinical hepatitis due to nevirapine.

Nevirapine must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) or pre-treatment aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 5 times upper limit of normal (ULN).

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

4.4 Special warnings and precautions for use

For antiretroviral therapy nevirapine should only be used with at least two other antiretroviral agents (see section 5.1). It should not be used as the sole active antiretroviral,

because monotherapy with any antiretroviral can result in the development of viral resistance. Nevirapine persists in the blood for significant period after interrupting or discontinuing treatment; the resulting subtherapeutic concentration can induce viral resistance against nevirapine (see section 5.1).

Combination therapy with nevirapine is not a curative treatment for HIV-1; patients may continue to experience illnesses associated with advanced HIV-1 infection including opportunistic infections.

Patients should be advised that current antiretroviral therapy has not been proven to eliminate the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or contaminated blood. Appropriate precautions should continue to be taken.

The first 18 weeks of therapy with nevirapine are a critical period during which patients should be closely monitored for severe and life-threatening skin reactions (including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) and for serious and life-threatening hepatitis or hepatic failure. The risk of hepatic events and skin reactions is greatest in the first 6 weeks of therapy.

Intensive clinical and laboratory monitoring, including liver function tests, should be performed when initiating therapy and during the first 6 weeks of treatment. However, the risk of hepatic events persists beyond this period and monitoring should continue at frequent intervals. Female gender and higher CD4 counts at the initiation of therapy increase the risk of hepatic adverse events. Unless the benefit outweighs the risk nevirapine should not be initiated in women with CD4 cell count greater than 250 cells/mm³ or in men with CD4 cell count greater than 400 cells/mm³.

Patients developing signs or symptoms of hepatitis, severe skin reaction or hypersensitivity reactions must discontinue nevirapine and seek medical evaluation immediately. Nevirapine must not be restarted following severe hepatic, skin or hypersensitivity reactions (see section 4.3). In some cases, hepatic injury has progressed despite discontinuation of treatment.

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

Cutaneous reactions

Patients should be closely monitored for cutaneous reactions during the first 18 weeks of treatment. Any patient who has severe rash or a rash accompanied by constitutional symptoms such as fever, blistering, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, muscle or joint aches, or general malaise should discontinue nevirapine and **immediately** seek medical evaluation. In these patients nevirapine must not be restarted.

If patients present with a suspected nevirapine-associated rash, liver function tests should be performed. Patients with moderate to severe elevations (AST or ALT > 5 times ULN) should permanently discontinue nevirapine.

If a hypersensitivity reaction occurs, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction, nevirapine must be permanently stopped and not be re-introduced (see section 4.3).

The risk of developing serious cutaneous reactions is increased by failure to follow the initial dosing of 200 mg once daily (160–200 mg/m² for patients weighing under 25 kg) during the lead-in period or by delaying medical consultation after initial cutaneous symptoms. Exceeding the recommended dose of nevirapine might increase the frequency and seriousness of skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Women may be at higher risk of developing rash, whether receiving nevirapine or non-nevirapine containing therapy.

Patients and their caregivers should be instructed that a major toxicity of nevirapine is rash. They should be advised to seek medical evaluation **without delay** if any rash occurs. The majority of rashes associated with nevirapine occur within the first 6 weeks of initiation of therapy. Patients and their caregivers should be instructed that the dose should not be increased if any rash occurs during the two-week lead-in dosing period, until the rash resolves. The once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days when an alternative treatment should be instituted instead.

Hepatic reactions

Healthcare providers, patients and their caregivers should be informed that hepatic reactions are major adverse effects of nevirapine and that they should look out for hepatic reactions. They should be vigilant for prodromal signs and features of hepatitis, such as anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness. Patients and their caregivers should be instructed to seek medical attention promptly if these occur.

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

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

Nevirapine must not be administered to patients with pre-treatment AST or ALT > 5 times ULN until baseline AST and ALT are stabilised < 5 times ULN (see section 4.3).

Liver function should be monitored if the patient has signs or symptoms of liver toxicity (e.g. anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness) or hypersensitivity.

If the patient has moderate hepatic impairment, or has hepatitis B or hepatitis C infection, or if AST or ALT > 2.5 times ULN before or during treatment, then liver function should be monitored more frequently during regular clinic visits.

Asymptomatic elevation of liver enzymes occurs frequently but is not necessarily a contraindication to use of nevirapine. Asymptomatic elevation of gamma-glutamyl transferase (GGT) is not a contraindication to nevirapine therapy.

Data from adults indicate that women have a three-fold higher risk than men for symptomatic, often rash-associated, hepatic events and that patients with higher CD4 counts at initiation of nevirapine therapy are at higher risk of hepatic events with nevirapine.

Contraception

Hormonal methods of birth control other than with depot medroxyprogesterone acetate should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine Oral Suspension since nevirapine might lower the plasma concentrations of these medications. For this reason, and to reduce the risk of HIV transmission, barrier contraception (e.g. condoms) is recommended.

Lipid disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients. The long-term consequences of this effect are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. In adults, a higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug-related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).

Osteonecrosis

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

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions occur in the first few weeks or months of initiation of

combined antiretroviral therapy. Relevant examples are cytomegalovirus (CMV) retinitis, mycobacterial infections, and pneumocystis pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Other warnings

Nevirapine Oral Suspension contains methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate, which may cause allergic reactions (possibly delayed), and exceptionally, bronchospasm.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nevirapine is an inducer of CYP3A and potentially CYP2B6, with maximal induction occurring within 2- 4 weeks of initiating multiple-dose therapy.

Compounds using this metabolic pathway may have decreased plasma concentrations when co- administered with nevirapine. Careful monitoring of the therapeutic effectiveness of P450-metabolised medicinal products is recommended when taken in combination with nevirapine.

The absorption of nevirapine is not affected by food, antacids or medicinal products which are formulated with an alkaline buffering agent.

The interaction data are presented as geometric mean value with 90% confidence interval (90% CI) whenever these data were available. ND = Not Determined, ↑ = Increased, ↓ = Decreased, ↔ = No effect

Drugs by therapeutic area	Interaction	Recommendations concerning co- administration of Nevirapine Oral Suspension
Antimicrobials <i>Antiretrovirals</i>		
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>		
Abacavir	No interaction	Abacavir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments
Didanosine	No interaction	Didanosine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments
Lamivudine 50 mg twice daily	No interaction	Lamivudine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Stavudine: 30/40 mg twice daily	No significant interaction	Stavudine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Tenofovir 300 mg once daily	No interaction	Tenofovir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.

Zidovudine 100–200 mg three times daily	No significant interaction	Zidovudine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg once daily		Co-administration of efavirenz and Nevirapine Oral Suspension is not recommended because of additive toxicity and no benefit in efficacy over either NNRTI alone.
<i>Protease inhibitors</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily 400/100 mg once daily	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↑0.58 (0.48– 0.71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↑0.28 (0.20– 0.40) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↑0.72 (0.60– 0.86)</p> <p><u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↑0.81 (0.65– 1.02) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↑0.41 (0.27– 0.60) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↔ 1.02 (0.85– 1.24) (compared to 300/100 mg without nevirapine)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17–1.34) Nevirapine C_{min} ↑ 1.32 (1.22–1.43) Nevirapine C_{max} ↑ 1.17 (1.09–1.25)</p>	Co-administration of atazanavir/ritonavir and Nevirapine Oral Suspension is not recommended.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg twice daily	No significant interaction	Darunavir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Indinavir		Co-administration of indinavir and Nevirapine Oral Suspension is not recommended. Concomitant treatment with ritonavir- boosted indinavir is recommended only if therapeutic drug monitoring is available
Fosamprenavir 1.4 g twice daily	<p>Amprenavir AUC ↑0.67 (0.55–0.80) Amprenavir C_{min} ↑.65 (0.49–0.85) Amprenavir C_{max} ↑0.75 (0.63–0.89)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19–1.40) Nevirapine C_{min} ↑ 1.34 (1.21–1.49) Nevirapine C_{max} ↑ 1.25 (1.14–1.37)</p>	Co-administration of fosamprenavir and Nevirapine Oral Suspension is not recommended if fosamprenavir is not co-administered with ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg twice daily	<p>Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77–1.03) Amprenavir C_{min} ↑0.81 (0.69–0.96) Amprenavir C_{max} ↔ 0.97 (0.85– 1.10)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05–1.24) Nevirapine C_{min} ↑ 1.22 (1.10–1.35) Nevirapine C_{max} ↑ 1.13 (1.03–1.24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments

Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg twice daily	Adults: Lopinavir AUC ↑ 0.73 (0.53–0.98) Lopinavir C _{min} ↑ □ 0.54 (0.28–0.74) Lopinavir C _{max} ↑ □ 0.81 (0.62–0.95)	An increase in the dose of lopinavir/ritonavir to 533/133 mg (4 capsules) or 500/125 mg (5 tablets with 100/25 mg each) twice daily with food is recommended in combination with Nevirapine Oral Suspension. Dose adjustment of Nevirapine Oral Suspension is not required when co-administered with lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral solution) 300/75 mg/m ² twice daily	Children: Lopinavir AUC ↑ 0.78 (0.56–1.09) Lopinavir C _{min} ↑ 0.45 (0.25–0.82) Lopinavir C _{max} ↑ 0.86 (0.64–1.16)	For children, increase of the dose of lopinavir/ritonavir to 300/75 mg/m ² twice daily with food should be considered when used in combination with Nevirapine Oral Suspension, particularly for patients in whom reduced susceptibility to lopinavir/ritonavir is suspected.
Nelfinavir 750 mg three times daily		Nevirapine could reduce nelfinavir concentration; co-administration should be avoided unless antiviral effect can be monitored closely
Ritonavir 600 mg twice daily	No interaction	Ritonavir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Saquinavir/ritonavir	The limited data available with saquinavir soft gel capsule boosted with ritonavir do not suggest any clinically relevant interaction between saquinavir boosted with ritonavir and nevirapine	Saquinavir/ritonavir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg twice daily	Limited data from HIV-infected patients have shown a clinically non-significant 20% decrease of tipranavir C _{min} .	Both tipranavir and nevirapine are hepatotoxic and co-administration is not recommended.
<i>Entry inhibitors</i>		
Enfuvirtide	Due to the metabolic pathway no clinically significant pharmacokinetic interactions are expected between enfuvirtide and nevirapine.	Enfuvirtide and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Maraviroc 300 mg once daily	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6–1.55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94–2.52) compared to historical controls Nevirapine concentrations not measured, no effect is expected.	Maraviroc and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
<i>Integrase inhibitors</i>		
Raltegravir 400 mg twice daily	No clinical data available. Due to the metabolic pathway of raltegravir no interaction is expected.	Raltegravir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Antibiotics		

<p>Clarithromycin 500 mg twice daily</p>	<p>Clarithromycin AUC ↑ 0.69 (0.62–0.76) Clarithromycin C_{min} ↑ 0.44 (0.30–0.64) Clarithromycin C_{max} ↑ 0.77 (0.69–0.86)</p> <p>Metabolite 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16–1.73) Metabolite 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0.68–1.49) Metabolite 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1.47 (1.21–1.80)</p> <p>Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C_{min} ↑ 1.28 Nevirapine C_{max} ↑ 1.24 compared to historical controls.</p>	<p>Clarithromycin exposure was significantly decreased, 14-OH metabolite exposure increased. Because the clarithromycin active metabolite has reduced activity against Mycobacterium avium-intracellulare complex overall activity against the pathogen may be altered. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin should be considered. Close monitoring for hepatic abnormalities is recommended</p>
<p>Rifabutin 150 or 300 mg once daily</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98–1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84–1.37) Rifabutin C_{max} ↑ 1.28 (1.09–1.51)</p> <p>Metabolite 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84–1.84) Metabolite 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86–1.74) Metabolite 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑ 1.29 (0.98–1.68)</p>	<p>No significant effect on rifabutin and Nevirapine Oral Suspension mean pharmacokinetic parameters is seen. Rifabutin and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments. However, due to high intersubject variability some patients may experience large increases in rifabutin exposure and may be at higher risk for rifabutin toxicity. Therefore, caution should be used in concomitant administration.</p>
<p>Rifampicin 600 mg once daily</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96–1.28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1.06 (0.91–1.22) Nevirapine AUC ↑ 0.42 Nevirapine C_{min} ↑ 0.32 Nevirapine C_{max} ↑ 0.50 compared to historical controls.</p>	<p>Co-administration of rifampicin and Nevirapine Oral Suspension is not recommended (see section 4.4). For treating tuberculosis, co-administration of rifabutin can be considered instead.</p>
<p><i>Antifungals</i></p>		
<p>Fluconazole 200 mg once daily</p>	<p>Fluconazole 200 mg once daily Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88–1.01) Fluconazole C_{min} ↔ 0.93 (0.86–1.01) Fluconazole C_{max} ↔ 0.92 (0.85–0.99)</p> <p>Nevirapine: exposure: ↑ 100% compared with historical data where nevirapine was administered alone.</p>	<p>Because of the risk of increased exposure to Nevirapine Oral Suspension, patients should be monitored closely for nevirapine toxicity.</p>

Itraconazole 200 mg once daily	Itraconazole AUC↑ 0.39 Itraconazole C _{min} ↑ 0.13 Itraconazole C _{max} ↑ 0.62 Nevirapine: there was no significant difference in nevirapine pharmacokinetic parameters.	A dose increase for itraconazole should be considered when these two agents are administered concomitantly.
Ketoconazole 400 mg once daily	Ketoconazole AUC↑ 0.28 (0.20–0.40) Ketoconazole C _{min} ND Ketoconazole C _{max} ↑ 0.56 (0.42–0.73) Nevirapine: plasma levels: ↑ 1.15–1.28 compared to historical controls.	Co-administration of ketoconazole and Nevirapine Oral Suspension is not recommended.
Antimalarials		
Quinine	Quinine AUC ↑ 0.67 Quinine C _{max} ↑ 0.64	Nevirapine significantly lowers the concentration of quinine and can reduce its antimalarial effect
Atovaquone, chloroquine, mefloquine, proguanil, sulfadoxine, pyrimethamine	No formal interaction study available	On theoretical basis, clinically significant interactions with nevirapine are unlikely
Lumefantrine,	Lumefantrine AUC ↑ 1.56 Lumefantrine C _{max} ↑ 1.24	Preliminary studies suggest no increase in adverse effects of lumefantrine. Nevirapine and artemether + lumefantrine can be co-administered without dose adjustment (see also under Artemisinin and its derivatives)
Artemisinin and its derivatives	No formal interaction study available	Nevirapine may reduce the concentration of artemisinin and its derivatives, but clinical consequences are unknown
Anticonvulsants		
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	No formal interaction study available	Concentrations of nevirapine and of the anticonvulsant are expected to be reduced, leading to treatment failure; co-administration should be avoided unless antiretroviral (and antiepileptic) effect can be monitored closely
Antacids		
Cimetidine	Cimetidine: no significant effect on cimetidine pharmacokinetic parameters is seen. Nevirapine C _{min} ↑ 1.07	Cimetidine and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Antithrombotics		

Warfarin	The interaction between nevirapine and the antithrombotic agent warfarin is complex, with the potential for both increases and decreases in coagulation time when used concomitantly.	Close monitoring of anticoagulation levels is warranted.
Contraceptives		
Depot medroxyprogesterone acetate 150 mg every 3 months	Depot medroxyprogesterone acetate AUC ↔ Depot medroxyprogesterone acetate C _{min} ↔ Depot medroxyprogesterone acetate C _{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C _{max} ↑ 1.20	Nevirapine Oral Suspension did not alter the ovulation suppression effects of depot medroxyprogesterone acetate. Depot medroxyprogesterone acetate and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Ethinylestradiol 35 micrograms	Ethinylestradiol AUC ↑0.80 (0.67–0.97) Ethinylestradiol C _{min} ND Ethinylestradiol C _{max} ↔ 0.94 (0.79–1.12)	Oral hormonal contraceptives should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine Oral Suspension (see section 4.4). Appropriate doses for hormonal contraceptives (oral or other forms of application) other than depot medroxyprogesterone acetate in combination with Nevirapine Oral Suspension have not been established with respect to safety and efficacy.
Norethisterone 1 mg once daily	Norethisterone AUC ↑0.81 (0.70–0.93) Norethisterone C _{min} ND Norethisterone C _{max} ↑0.84 (0.73–0.97)	
Drug abuse		
Methadone Individual Patient Dosing	Methadone AUC ↑0.40 (0.31–0.51) Methadone C _{min} ND Methadone C _{max} ↑0.58 (0.50–0.67)	Methadone-maintained patients beginning Nevirapine Oral Suspension therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.
Herbal products		
St. John's Wort	Serum levels of nevirapine can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). This is due to induction of drug metabolism enzymes and/or transport proteins by St. John's Wort.	St. John's Wort and Nevirapine Oral Suspension must not be co-administered (see section 4.3). The inducing effect may persist for at least 2 weeks after cessation of treatment with St. John's Wort.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Available data on pregnant women indicate no malformative, fetal or neonatal toxicity. No observable teratogenicity was detected in reproductive studies in rats and rabbits (see section 5.3). Caution should be exercised when prescribing nevirapine to pregnant women (see section 4.4). Hepatotoxicity is more frequent in women with CD4 cell counts above 250

cells/mm³; this should be taken in consideration when making the therapeutic decision (see section 4.4).

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

Breastfeeding

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

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

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

The following adverse reactions which may be caused by nevirapine have been reported. The estimated frequencies are based on pooled clinical trial data for events considered related to nevirapine treatment.

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

Investigations

Common: liver function tests abnormal

The most frequent laboratory test abnormality is elevation of liver enzymes, including ALT, AST, GGT, total bilirubin and alkaline phosphatase. Asymptomatic elevations of GGT levels are the most frequent. See also section 4.4

Blood and lymphatic system disorders

Common: granulocytopenia (reported more frequently in children)

Uncommon: anaemia

Nervous system

disorders *Common:*

headache

Gastrointestinal

disorders

Common: vomiting, diarrhoea, abdominal pain, nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders (see also section 4.4)

Very common: rash (13.6%)

Uncommon: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (0.1%), angioneurotic oedema, urticaria

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: myalgia

Uncommon: arthralgia

Not known: osteonecrosis (see section 4.4)

General disorders and administration site conditions

Common: fever, fatigue

Not known: immune reactivation syndrome (see section 4.4)

Immune system disorders

Common: hypersensitivity

Not known: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, anaphylaxis

Hepatobiliary disorders

Common: hepatitis

(1.4%) *Uncommon:*

jaundice *Rare:* fulminant

hepatitis

Metabolic and nutritional disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat and metabolic abnormalities—see section 4.4).

4.8 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), ATC code J05AG01.

Mechanism of Action

Nevirapine is a non-competitive inhibitor of the HIV-1 reverse transcriptase, but it does not have a biologically significant inhibitory effect on the HIV-2 reverse transcriptase or on eukaryotic DNA polymerases alpha, beta, gamma, and delta.

Clinical efficacy

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

In a multicentre open-label randomised trial (2NN Study) in patients not previously treated with antiretrovirals, 220 patients were assigned to receive nevirapine 400 mg once daily, 387 to nevirapine 200 mg twice daily, 400 to efavirenz once daily and 209 to both efavirenz and nevirapine, all combined with lamivudine and stavudine, for 48 weeks. Treatment failure (the primary endpoint) was reached by 43.7% patients receiving nevirapine once daily, 43.7% receiving nevirapine twice daily, 37.8% receiving efavirenz and 53.1% receiving both drugs. Antiretroviral therapies with nevirapine or efavirenz were considered to have similar efficacy, but the adverse-effects of regimens containing the two were different.

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

Perinatal Transmission

The HIVNET 012 study in Uganda evaluated the efficacy of nevirapine to prevent vertical transmission of HIV-1 infection. Mother-infant pairs were randomised to receive oral nevirapine (mother: nevirapine

200 mg at the onset of labour; infant: nevirapine 2 mg/kg within 72 hours of birth), or an ultra-short oral zidovudine regimen (mother: zidovudine 600 mg at the onset of labour and 300 mg every 3 hours until delivery; infant zidovudine 4 mg/kg twice daily for 7 days). The cumulative HIV-1 infant infection rate at 14–16 weeks was 13.1% (n = 310) in the nevirapine group, versus 25.1% (n = 308 in the ultra-short zidovudine group (p = 0.00063).

A study in Malawi, involving 3016 infants being breastfed by mothers with HIV-1 infection, compared three regimens: single-dose nevirapine plus 1 week of zidovudine (control regimen) and extended prophylaxis with either nevirapine or nevirapine plus zidovudine. At 9 months, the infection rate in infants who received the control regimen was 10.6%. In contrast, the HIV-1 infection rate in infants receiving extended regimen of nevirapine was 5.2% (p < 0.001) and in infants receiving extended regimen of nevirapine and zidovudine it was 6.4% (p = 0.002).

Drug resistance

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

High-level resistance to nevirapine is selected for by a single dose when used alone, as has been demonstrated by the high prevalence of resistance mutations following nevirapine use for prevention of mother-to-child transmission. Due to the long half-life of nevirapine, a period of functional monotherapy with nevirapine may follow upon discontinuation of effective nevirapine-containing antiretroviral therapy. This may cause significant nevirapine resistance, and compromise the efficacy of future NNRTI therapy (see section 4.4).

A study involved infants of HIV-infected mothers receiving either placebo or single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child HIV transmission, followed by subsequent treatment with nevirapine combined with other antiretroviral drugs. The study indicated reduced efficacy of subsequent nevirapine as part of combined therapy in infants who had previously received single-dose nevirapine alone.

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: Nevirapine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is > 90%.

Following single dose administration of Nevirapine Oral Suspension 10 ml (100 mg nevirapine) in healthy adult volunteers, the mean (\pm SD) nevirapine C_{\max} value was 1.5 $\mu\text{g/ml}$ (\pm 0.3 $\mu\text{g/ml}$), and the corresponding value for the area under the concentration–time curve (AUC) was 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (\pm 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). The median (\pm SD) nevirapine t_{\max} value was 2.17 (\pm 0.87) hours.

Literature data from 20 HIV-infected patients reported mean steady-state C_{max} and C_{min} in plasma of 5.7 µg/ml and 3.7 µg/ml, respectively at a dose of 200 mg nevirapine twice daily. The average area under the curve (AUC) was 109 µg.hour/ml.

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

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

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

(< 5%) is excreted unchanged in urine (representing < 3% of the total dose.)

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

Special populations:

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

Hepatic dysfunction: The disposition of nevirapine and the five oxidative metabolites is not altered in patients with mild to severe liver fibrosis. However, in patients with hepatic fibrosis nevirapine trough concentration may be up to 2-fold higher than the usual mean trough

concentration. Patients with hepatic impairment should be monitored carefully for evidence of drug-induced toxicity.

Paediatric patients: Clearance of nevirapine increased with increasing age in a manner consistent with increasing body surface area. From 65 Zambian children who were dosed according to weight bands (as also recommended in section 4.2) with a fixed-dose combination containing stavudine, lamivudine and nevirapine a 12-hour pharmacokinetic curve was obtained in steady-state conditions. Compared to historical data, nevirapine concentrations were higher and more variable than in adults; as nevirapine underdosing is of greater concern than overdosing, the dosing recommendations appear appropriate.

5.3 Preclinical safety data

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Carbopol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sorbitol, sucrose, polysorbate 80, propylene glycol, sodium hydroxide and water.

6.2 Incompatibilities

None.

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date

240 ml

After first opening of the container: 7 months

100 ml

After first opening of the container: 3 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

White opaque high density polyethylene bottle, containing 100 mL or 240 mL of oral solution, with child resistant closure. An oral dosing syringe along with adapter is included in the pack.

6.6 Instructions for use and handling

Shake the bottle gently

7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:



AUROBINDO

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

8 DATE OF REVISION OF TEXT: March 2018

NDC 65862-057-24 (240 ml)

NDC 65862-057-11 (100 ml)

Botswana Reg. No. : BOT 0700906 S2

NAFDAC Reg. No. : 04-8377

Tanzania Reg. No. : TAN 06, 347 J05A AUR

Zambia Reg. No. : 127/035

POM

FRENCH

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Suspension buvable de névirapine USP 50 mg/5 ml

Uniquement sur ordonnance

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT FINI

Suspension buvable de névirapine USP 50 mg/5 mL

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une mesure de 5 ml de suspension buvable contient 50 mg de névirapine sous forme de névirapine hémihydratée

Excipients : Carbopol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbitol, saccharose, propylène glycol, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

La suspension buvable de névirapine est une suspension homogène de couleur blanche à blanchâtre. Elle est présentée en flacons de 100 ml et 240 ml.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La suspension buvable de névirapine est indiquée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) ayant un poids corporel inférieur à 25 kg (voir rubrique 4.4).

La névirapine est indiquée chez la femme enceinte séropositive pour le VIH (après 14 semaines de grossesse) pour prévenir la transmission materno-fœtale du VIH et dans le cadre d'une prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né. Il est conseillé de consulter les recommandations officielles les plus récentes pour la prévention de la transmission materno-fœtale (PMFT) du VIH (comme celles publiées par l'OMS) afin de choisir le schéma posologique approprié.

Ce produit est principalement destiné à un usage chez l'enfant. Cependant, des informations de sécurité concernant des problèmes de santé présents chez l'adulte, tels

que les maladies hépatiques, la grossesse et la lactation, sont également fournies afin de permettre l'accès à toutes les informations importantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

La suspension buvable de névirapine doit être prescrite par des professionnels de santé expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Il est important que la totalité de la dose mesurée de suspension buvable de névirapine soit administrée (ce qui pourra nécessiter de rincer l'instrument de mesure à l'aide d'une petite quantité d'eau et d'administrer cette eau au patient).

La névirapine peut être administrée avec des aliments ou entre les repas.

Le traitement de l'infection par le VIH (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux)

Posologie chez les enfants :

Pour les enfants âgés de plus de 6 semaines et pesant jusqu'à 25 kg, les doses recommandées par l'OMS sont indiquées sous forme de tableau ci-dessous sur la base de 160 à 200 mg/m² (200 mg maximum) une fois par jour pendant deux semaines puis 160 à 200 mg/m² (200 mg maximum) deux fois par jour par la suite.

Fourchette de poids	Dose « d'initiation » pendant 2 semaines		Dose d'entretien	
	Dose en mg	Dose en ml de suspension buvable de névirapine	Dose en mg	Dose en ml de suspension buvable de névirapine
3 à 5,9 kg	50 mg une fois par jour	5 ml une fois par jour	50 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour
6 à 9,9 kg	80 mg une fois par jour	8 ml une fois par jour	80 mg deux fois par jour	8 ml deux fois par jour
10 à 13,9 kg	100 mg une fois par jour	10 ml une fois par jour	100 mg deux fois par jour	10 ml deux fois par jour
14 à 19,9 kg	130 mg une fois par jour	13 ml une fois par jour	130 mg deux fois par jour	13 ml deux fois par jour
20 à 24,9 kg	150 mg une fois par jour	15 ml une fois par jour	150 mg deux fois par jour	15 ml deux fois par jour

Les enfants pesant moins de 10 kg doivent être pesés régulièrement afin de vérifier s'il est nécessaire d'ajuster la dose.

Posologie pour les patients pesant 25 kg ou plus

Pour ces patients, la névirapine est également disponible sous forme de comprimés de 200 mg. La dose recommandée de névirapine est de 200 mg une fois par jour pendant les 14 premiers jours, puis de 200 mg deux fois par jour par la suite. Si un patient pesant 25 kg ou plus est incapable d'avaler les comprimés, cette dose pourra être administrée par suspension buvable, soit 20 ml de suspension buvable de névirapine.

Recommandations pour l'ajustement posologique

Les patients souffrant d'éruptions cutanées pendant la période d'initiation de 14 jours avec une dose par jour ne doivent pas augmenter leur dose de névirapine avant que l'éruption cutanée ne disparaisse. L'éruption cutanée isolée doit être étroitement surveillée (veuillez consulter la rubrique 4.4). Le schéma posologique initial d'une fois par jour ne doit pas être poursuivi au-delà de 28 jours et un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

Les patients interrompant leur traitement par névirapine pendant plus de sept jours doivent le réinstaurer à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines.

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

Insuffisance rénale

Les patients présentant une clairance de la créatinine > 20 ml/min ne nécessitent pas d'ajustement posologique (voir rubrique 5.2). Pour les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire de suspension buvable de névirapine de 200 mg après chaque traitement par dialyse.

Insuffisance hépatique

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C, voir rubrique 4.3). Il n'est pas nécessaire d'adapter la

posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés :

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

Posologie dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale

Une dose unique de 200 mg (20 ml de suspension buvable) doit être administrée aux femmes enceintes au déclenchement du travail (Consulter les recommandations officielles les plus récentes pour la prévention de la transmission materno-fœtale (PMFT) du VIH pour obtenir le schéma posologique complet).

Les nouveau-nés doivent recevoir de la névirapine de préférence dans les 6 heures suivant la naissance, et cette administration doit se poursuivre conformément à la posologie indiquée ci-dessous jusqu'à ce que l'enfant atteigne 6 semaines ; les enfants allaités dont la mère ne continue pas à recevoir de la trithérapie après la naissance devront continuer à recevoir de la névirapine jusqu'à 1 semaine après la fin de l'allaitement.

Âge	Dose en mg	Dose en ml de suspension buvable de névirapine 50 mg/5 ml
De la naissance à 6 semaines à un poids de moins de 2,5 kg	10 mg par jour	1 ml par jour
De la naissance à 6 semaines à un poids de plus de 2,5 kg	15 mg par jour	1,5 ml par jour
De 6 semaines à 6 mois	20 mg par jour	2 ml par jour
6 à 9 mois	30 mg par jour	3 ml par jour
De 9 mois à une semaine après la fin de l'allaitement	40 mg par jour	4 ml par jour

4.3 Contre-indications :

Hypersensibilité au composant actif ou à l'un des excipients.

La névirapine ne doit pas être ré-administrée aux patients qui ont nécessité une interruption permanente du traitement en raison d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou d'une hépatite clinique due à la névirapine.

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou prétraités par l'aspartate aminotransférase (AST) ou l'alanine aminotransférase (ALT) > à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les traitements antiviraux, la névirapine doit être associée à au moins deux antirétroviraux supplémentaires (voir rubrique 5.1). Elle ne doit pas être utilisée comme seul traitement antirétroviral étant donné qu'un antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale. La névirapine reste présente dans le sang pendant une période importante après l'interruption ou l'arrêt du traitement, ayant pour résultat une concentration subthérapeutique pouvant provoquer une résistance virale à la névirapine (voir section 5.1).

La névirapine associée à d'autres traitements n'étant pas un traitement curatif du VIH-1, les patients peuvent continuer à souffrir de pathologies dues à la progression de l'infection, y compris des infections opportunistes.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le traitement antirétroviral actuel élimine le risque de transmission du VIH-1 aux autres par contact sexuel ou contamination sanguine. Des précautions appropriées doivent continuer à être prises.

Les 18 premières semaines du traitement par la névirapine 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 nécrolyse épidermique toxique) et d'hépatite ou insuffisance hépatique sévères et menaçant le pronostic vital. Le risque d'évènements hépatiques et de réactions cutanées est plus élevé pendant les 6 premières semaines de traitement.

Une surveillance clinique et biologique intensive, dont des tests de la fonction hépatique, doit être assurée lors de l'initiation du traitement et pendant les 6 premières semaines de traitement. Toutefois, le risque d'évènements hépatiques persiste au-delà de cette période et la surveillance doit se poursuivre à des intervalles réguliers. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé à l'instauration du traitement par la névirapine sont associés à un risque plus élevé de développer des évènements indésirables hépatiques. Le traitement par la névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez les hommes avec un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.

Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. La névirapine ne doit pas être réintroduite suite à des réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Dans certains cas, une lésion hépatique a progressé malgré l'interruption du traitement.

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

Réactions cutanées

Une surveillance étroite des patients est nécessaire afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées pendant les 18 premières semaines du traitement. En cas de survenue d'une éruption cutanée, sévère ou s'accompagnant de signes généraux tels que de la fièvre, des phlyctènes, des lésions buccales, des conjonctivites, un œdème de la face, des douleurs musculaires ou articulaires, ou un malaise général, le patient doit interrompre le traitement et consulter **immédiatement** un médecin. La névirapine ne doit pas être ré-administrée dans ce cas.

En cas de survenue d'une éruption cutanée possiblement associée à la prise de névirapine, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère (taux d'ASAT ou ALAT > à 5 fois la LSN) doivent arrêter définitivement le traitement par la névirapine.

La névirapine doit être interrompue définitivement et ne pas être ré-administrée chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité caractérisée par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que la fièvre, l'arthralgie, la myalgie et la lymphadénopathie, et d'atteintes viscérales telles que l'hépatite, l'éosinophilie, la granulocytopénie et l'atteinte rénale (voir rubrique 4.3.).

Le risque de développement de réactions cutanées graves est favorisé par le non respect de la période d'initiation à la dose de 200 mg par jour (160 à 200 mg/m² pour les patients de moins de 25 kg), et un délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes cutanés et la consultation médicale. Un surdosage de la névirapine peut augmenter la fréquence et la gravité des réactions cutanées telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée, qu'elles reçoivent ou non un traitement comprenant de la névirapine.

Il est recommandé d'expliquer aux patients et à leurs soignants qu'une des principales manifestations de toxicité de la névirapine est des éruptions cutanées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter **immédiatement** leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée. La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Il est recommandé d'expliquer aux patients et à leurs soignants de ne pas augmenter la dose si une éruption cutanée

survient pendant les deux semaines de posologie d'initiation, jusqu'à ce que l'éruption cutanée disparaisse. La posologie d'une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être instauré.

Réactions hépatiques

Il est recommandé d'expliquer aux professionnels de santé, aux patients et à leurs soignants que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations majeures de la toxicité de la névirapine et qu'ils devront surveiller l'éventuelle survenue de réactions hépatiques. Ils doivent être vigilants en ce qui concerne les signes et les symptômes précurseurs de l'hépatite comme l'anorexie, les nausées, la bilirubinurie, les selles décolorées, l'hépatomégalie ou la sensibilité du foie. Les patients et leurs soignants doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes surviennent.

Si l'AST ou l'ALT atteint un niveau > à 5 fois la LSN pendant le traitement, l'administration de névirapine doit immédiatement être arrêtée. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, d'éruption cutanée, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une ré-administration de la névirapine peut être envisagée, au cas par cas, à la posologie initiale d'une fois par jour adaptée à l'âge du patient pendant 14 jours puis en passant à la posologie d'entretien de deux fois par jour. Dans ce cas une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, le traitement 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 résultats de laboratoire (anomalie modérée à sévère des paramètres biologiques hépatiques, à l'exception de l'augmentation de la gamma glutamyl transférase, GGT), la névirapine doit être définitivement arrêtée. La névirapine ne doit pas être ré-administré chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

La névirapine ne doit pas être administré en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT > à 5 fois la LSN avant l'initiation du traitement, jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux < à 5 fois la LSN (voir rubrique 4.3).

La fonction hépatique doit être surveillée si le patient présente des signes ou symptômes de toxicité hépatique (par exemple l'anorexie, les nausées, la jaunisse, la bilirubinurie, des selles décolorées, l'hépatomégalie ou une sensibilité du foie) ou d'hypersensibilité.

Si le patient présente une insuffisance hépatique modérée, souffre d'hépatite B ou C ou si son taux d'AST ou d'ALT est $>$ à 2,5 fois la LSN avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être surveillée plus fréquemment au cours des visites cliniques de routine.

Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques apparaissent fréquemment mais elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine. Une élévation asymptomatique du gamma glutamyl transférase (GGT) ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine.

Des données collectées chez des patients adultes indiquent que les femmes ont 3 fois plus de risque que les hommes de présenter des réactions hépatiques symptomatiques, souvent associées à une éruption cutanée, et que les patients présentant des taux élevés de CD4 lors de l'initiation du traitement par la névirapine ont également un risque plus élevé de réactions hépatiques symptomatiques avec la névirapine.

Contraception

Les méthodes de contraception hormonales autres que celle de l'acétate de méthoxyprogestérone en dépôt sont déconseillées aux patientes traitées par la névirapine en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. De ce fait, et afin de réduire le risque de transmission du VIH, des moyens de contraception mécaniques (tels que le préservatif) sont recommandés.

Troubles lipidiques

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. Chez l'adulte, le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. Les examens cliniques doivent inclure une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des

lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge de manière cliniquement appropriée (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie est considérée multifactorielle (y compris l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une sévère immunosuppression, un indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été signalés, en particulier chez les patients avec une infection avancée du VIH et/ou une exposition à long terme à un traitement par une association d'antirétroviraux. Jusqu'à présent, cette maladie a principalement été recensée chez l'adulte. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs articulaires et arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Syndrome de réactivation immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont généralement été observées au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Quelques exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus (CMV), les infections mycobactériennes et les pneumopathies à Pneumocystis. Il convient d'évaluer tout symptôme inflammatoire et d'initier un traitement dès que nécessaire.

Autres mises en garde

La solution buvable de névirapine contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchites.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

La névirapine est un inducteur du CYP3A et potentiellement du CYP2B6, avec une induction maximale apparaissant dans les 2 à 4 semaines suivant l'initiation de traitement à doses multiples.

En cas de coadministration avec la névirapine, les médicaments substrats de ces systèmes enzymatiques peuvent avoir des concentrations plasmatiques réduites. Il est recommandé

de contrôler l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 lorsqu'ils sont associés à la névirapine.

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

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

Médicaments par catégorie thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la coadministration avec la suspension buvable de névirapine
Anti-infectieux		
<i>Antirétroviraux</i>		
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Abacavir	Aucune interaction	L'abacavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
Didanosine	Aucune interaction	La didanosine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique
Lamivudine 50 mg deux fois par jour	Aucune interaction	La lamivudine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique
Stavudine : 30/40 mg deux fois par jour	Aucune interaction significative	La stavudine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
300 mg de tenofovir une fois par jour	Aucune interaction	Le tenofovir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
100 à 200 mg de zidovudine trois fois par jour	Aucune interaction significative	La zidovudine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
600 mg d'éfavirenz une fois par jour		La coadministration de l'éfavirenz et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée à cause d'une toxicité accrue et de l'absence de bénéfice en terme d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul.
<i>Inhibiteurs de la protéase</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg :</u> Atazanavir/ritonavir ASC ↑ 0,58 (0,48–0,71) Atazanavir/ritonavir Cmin ↑ 0,28 (0,20–0,40) Atazanavir/ritonavir Cmax ↑ 0,72 (0,60–0,86)</p> <p><u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg :</u> Atazanavir/ritonavir ASC ↑ 0,81 (0,65–1,02) Atazanavir/ritonavir Cmin ↑ 0,41 (0,27–0,60) Atazanavir/ritonavir Cmax ↔ 1,02 (0,85–1,24) (comparé à 300/100 mg sans névirapine)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Névirapine Cmin ↑ 1,32 (1,22–1,43) Névirapine Cmax ↑ 1,17 (1,09–1,25)</p>	La coadministration de l'atazanavir/ritonavir et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée.

Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Aucune interaction significative	Le darunavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
Indinavir		La coadministration de l'indinavir et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée. La prescription concomitante d'indinavir potentialisé par du ritonavir n'est recommandée que si une pharmacovigilance thérapeutique est possible.
1,4 g de fosamprenavir deux fois par jour	Amprenavir ASC ↑ 0,67 (0,55–0,80) Amprenavir Cmin ↑ 0,65 (0,49–0,85) Amprenavir Cmax ↑ 0,75 (0,63–0,89) Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Névirapine Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Névirapine Cmax ↑ 1,25 (1,14–1,37)	La coadministration de fosamprenavir et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée si le fosamprenavir n'est pas coadministré avec du ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	Amprénavir ASC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprenavir Cmin ↑ 0,81 (0,69–0,96) Amprénavir Cmax ↔ 0,97 (0,85–1,10) Névirapine ASC ↑ 1.14 (1.05–1.24) Névirapine Cmin ↑ 1.22 (1.10–1.35) Névirapine Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Le fosamprenavir/ritonavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
400/100 mg de lopinavir/ritonavir (gélules) deux fois par jour	Chez l'adulte : Lopinavir ASC ↑ 0,73 (0,53–0,98) Lopinavir Cmin ↑ □ 0,54 (0,28–0,74) Lopinavir Cmax ↑ □ 0,81 (0,62–0,95)	Une augmentation de la dose de Lopinavir/Ritonavir à 533/133 mg (4 gélules) ou 500/125 mg (5 comprimés de 100/25 mg chacun) deux fois par jour au cours d'un repas est recommandée lorsqu'il est coadministré avec la suspension buvable de névirapine. Le lopinavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique de cette dernière.
300/75 mg/m2 de lopinavir/ritonavir (suspension buvable) deux fois par jour	Chez l'enfant : Lopinavir ASC ↑ 0,78 (0,56–1,09) Lopinavir Cmin ↑ 0,45 (0,25–0,82) Lopinavir Cmax ↑ 0,86 (0,64–1,16)	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m2 deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque le lopinavir/ritonavir est coadministré avec la névirapine, en particulier chez les patients chez qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
750 mg de nelfinavir trois fois par jour		La névirapine pourrait réduire la concentration du nelfinavir, la coadministration doit donc être évitée, sauf si l'effet antiviral peut être étroitement surveillé.
600 mg de ritonavir deux fois par jour	Aucune interaction	Le ritonavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles avec le saquinavir capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.	Le saquinavir/ritonavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
500/200 mg de tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Les données limitées issues d'une étude chez des patients infectés par le VIH ont montré une diminution de 20% de la Cmin de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et la névirapine sont hépatotoxiques et leurs coadministration n'est pas recommandée.
<i>Inhibiteurs d'entrée</i>		
Enfuvirtide	En raison du métabolisme de l'enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et la névirapine.	L'enfuvirtide et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique

300 mg de maraviroc une fois par jour	<p>Maraviroc ASC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94–2,52) comparé à des valeurs historiques</p> <p>Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées, aucun effet n'est attendu.</p>	Le maraviroc et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		
400 mg de raltégravir deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. Étant donné la voie métabolique du raltégravir aucune interaction n'est prévue.	Le raltégravir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique.
Antibiotiques		
500 mg de clarithromycine deux fois par jour	<p>Clarithromycine ASC ↑ 0,69 (0,62–0,76) Clarithromycine Cmin ↑ □ 0,44 (0,30–0,64) Clarithromycine Cmax ↑ □ 0,77 (0,69–0,86)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine ASC ↑ 1,42 (1,16–1,73) Métabolite 14-OH clarithromycine Cmin ↔ 0 (0,68–1,49) Métabolite 14-OH clarithromycine Cmax ↑ 1,47 (1,21–1,80)</p> <p>Névirapine ASC ↑ 1,26 névirapine Cmin ↑ 1,28 névirapine Cmax ↑ 1,24 comparé à des valeurs historiques</p>	L'exposition à la clarithromycine a été significativement réduite, l'exposition au métabolite 14-OH a été augmentée. Le métabolite actif ayant une activité réduite contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.
150 ou 300 mg de rifabutine une fois par jour	<p>Rifabutine ASC ↑ 1,17 (0,98–1,40) Rifabutine Cmin ↔ 1,07 (0,84–1,37) Rifabutine Cmax ↑ 1,28 (1,09–1,51)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétylrifabutine ASC ↑ 1,24 (0,84–1,84) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine Cmin ASC ↑ 1,22 (0,86–1,74) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine Cmax ASC ↑ 1,29 (0,98–1,68)</p> <p>Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9%) par rapport à des données historiques, sans signification clinique, a été rapportée.</p>	<p>Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de névirapine n'a été observé. La rifabutine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interindividuelle, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine, et peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine.</p> <p>Par conséquent, une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante.</p>
600 mg de rifampicine par jour	<p>Rifampicine ASC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampicin Cmin ND Rifampicine Cmax ↔ 1,06 (0,91–1,22)</p> <p>Névirapine ASC ↑ □ 0,42 névirapine Cmin ↑ 0,32 névirapine Cmax ↑ □ 0,50 comparé à des valeurs historiques.</p>	La coadministration de rifampicine et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La rifabutine peut être envisagée comme alternative à la rifampicine pour le traitement des patients infectés par la tuberculose.
<i>Antifongiques</i>		

200 mg de fluconazole une fois par jour	200 mg de fluconazole une fois par jour Fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Fluconazole Cmin ↔ 0,93 (0,86–1,01) Fluconazole Cmax ↔ 0,92 (0,85–0,99) névirapine : exposition : ↑ 100% par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.	Une surveillance étroite des patients est nécessaire afin de déceler l'éventuelle survenue d'une toxicité à la névirapine du fait du risque d'augmentation de l'exposition à la suspension buvable de névirapine.
200 mg d'itraconazole une fois par jour	Itraconazole ASC ↑ 0,39 Itraconazole Cmin ↑ □ 0,13 Itraconazole Cmax ↑ □ 0,62 Névirapine : il n'y a pas eu de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.	Une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante.
400 mg de Kétoconazole une fois par jour	Kétoconazole ASC ↑ 0,28 (0,20–0,40) Kétoconazole Cmin ND Kétoconazole Cmax ↓ 0,56 (0,42–0,73) névirapine : concentrations plasmatiques : ↑ 1,15–1,28 par rapport aux contrôles historiques.	La coadministration de kétoconazole et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée.
Antipaludiques		
Quinine	Quinine ASC ↑ 0,67 Quinine Cmax ↑ □ 0,64	La névirapine réduit de manière significative les concentrations plasmatiques de la quinine et peut réduire son effet antipaludique.
Atovaquone, chloroquine, méfloquine, proguanil, sulfadoxine ou pyriméthamine	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	Sur une base théorique, des interactions cliniquement significatives avec la névirapine sont peu probables.
Lumefantrine,	Luméfántrine ASC ↑ 1,56 Luméfántrine Cmax ↑ 1,24	Des études préliminaires n'indiquent aucune augmentation des effets indésirables de la luméfántrine. Névirapine et Artemether + lumefantrine peuvent être coadministrés sans ajustement de la posologie (voir aussi Artemisinin et ses dérivés)
Artemisinin et ses dérivés	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	La névirapine peut réduire les concentrations de l'artémisinine et ses dérivés mais les conséquences cliniques sont encore inconnues.
Anticonvulsivants		
Carbamazepine, phenobarbital, phénytoïne	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	Il est attendu que les concentrations de névirapine et de l'anticonvulsivant soient réduites, ce qui conduira à l'échec du traitement. La coadministration doit être évitée, sauf si l'effet antiviral (et antiépileptique) peut être étroitement surveillé.
Antiacides		
Cimétidine	Cimétidine: aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. névirapine Cmin ↑ 1,07	La cimétidine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.

Antithrombotiques		
Warfarine	L'interaction entre la névirapine et l'agent antithrombotique de la warfarine est complexe, avec un risque aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.	Une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.
Contraceptifs		
150 mg d'acétate de médroxyprogestérone tous les 3 mois	Acétate de médroxyprogestérone ASC ↔ Acétate de médroxyprogestérone en dépôt Cmin ↔ Acétate de médroxyprogestérone Cmax ↔ Cmax : ↔ Luméfantrine ASC ↑ 1,20 Luméfantrine Cmax ↑ 1,20	La coadministration de névirapine n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt. L'acétate de médroxyprogestérone en dépôt et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique.
Éthinylestradiol 35 microgrammes	Ethinylestradiol ASC ↑ □ 0,80 (0,67–0,97) Ethinylestradiol Cmin ND Ethinylestradiol Cmax ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par la névirapine (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt en association avec la névirapine n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
1 mg de noréthistérone une fois par jour	Noréthistérone ASC ↑ □ 0,81 (0,70–0,93) Noréthistérone Cmin ND Noréthistérone Cmax ↑ 0,84 (0,73–0,97)	
Substitutifs aux stupéfiants		
Méthadone en dose individualisée	Méthadone ASC ↑ □ 0,40 (0,31–0,51) Méthadone Cmin ND Méthadone Cmax ↑ □ 0,58 (0,50–0,67)	Une surveillance des patients sous méthadone initiant un traitement par suspension buvable de névirapine est nécessaire afin de déceler l'apparition d'un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
Produits à base de plantes		
Millepertuis	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être coadministrées avec la suspension buvable de névirapine (voir rubrique 4.3). L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'interruption du traitement par le millepertuis.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles actuellement concernant les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité foeto/néonatale ou entraînant des malformations. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors d'études sur la reproduction menées chez la rate et la lapine (voir rubrique 5.3). De la prudence doit être exercée lors de la prescription de la névirapine chez la femme enceinte. (voir rubrique 4.4). L'hépatotoxicité étant plus

fréquente chez la femme avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³, ces éléments doivent être pris en considération lors de la décision thérapeutique (voir rubrique 4.4).

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

Allaitement

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

Les fréquences de survenue sont définies par la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (n'a pas pu être estimée à partir des données disponibles).

Investigations

Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique

L'anomalie des tests en laboratoire la plus fréquente est une élévation des enzymes hépatiques, dont l'ALT, l'AST, le GGT, la bilirubine totale et la phosphatase alcaline.

Les élévations asymptomatiques des taux de GGT sont les plus fréquentes. (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Granulocytopenies (rapportées plus fréquemment chez les enfants)

Peu fréquent : Anémie

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées

Affections gastro-intestinales

Fréquent : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir également la rubrique 4.4)

Très fréquent : Éruption cutanée (13.6%)

Peu fréquent : Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (0,1 %), œdème angio-neurotique, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie

Peu fréquent : Arthralgies

Inconnu : Ostéonécrose (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Fièvre, fatigue

Inconnu : Syndrome de restauration immunitaire (voir section 4.4)

Troubles du système immunitaire

Fréquent : Hypersensibilité

Inconnu : Réaction cutanée avec éosinophilie et symptômes généraux, anaphylaxie

Affections hépato-biliaires

Fréquent : Hépatite (1.4%)

Peu fréquent : Jaunisse

Rare : Hépatite fulminante

Affections métaboliques et nutritionnelles

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à une redistribution de la masse grasse corporelle et des anomalies métaboliques (voir rubrique 4.4).

4.8 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu de la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à la névirapine ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Ils se sont manifestés par des oedèmes, 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), code ATC : J05AG01.

Mécanisme d'action

La névirapine est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1, mais n'a aucun effet inhibiteur biologiquement significatif sur la transcriptase inverse du VIH-2 ou sur les ADN-polymérase alpha, bêta, gamma, et delta des eucaryotes.

Efficacité clinique

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

Lors d'une étude randomisée, en ouvert et multicentrique (étude 2NN) chez des patients n'ayant pas précédemment reçu d'antirétroviraux, 220 patients ont reçu 400 mg de

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

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

Transmission périnatale

L'étude HIVNET 012 effectuée en Ouganda a évalué l'efficacité de la névirapine à prévenir la transmission verticale de l'infection par le VIH-1. Les couples mère-enfant étaient randomisés pour recevoir la névirapine par voie orale (mère : dose de névirapine de 200 mg au déclenchement du travail ; nouveau-né : dose 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 de zidovudine au déclenchement du travail puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement, enfant : 4 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours). Le taux cumulé d'infection par le VIH-1 chez l'enfant à 14-16 semaines était de 13,1 % (n = 310) dans le groupe névirapine versus 25,1 % dans le groupe de traitement ultra-court par zidovudine (n = 308) (p = 0,00063).

Une étude effectuée à Malawi, portant sur 3016 nourrissons allaités par une mère infectée par le VIH-1, a comparé trois schémas posologiques : une dose unique de névirapine plus 1 semaine de zidovudine (schéma posologique de contrôle) et une prophylaxie étendue avec

de la névirapine ou de la névirapine associée à du zidovudine. À 9 mois, le taux d'infection chez les enfants ayant suivi le schéma posologique de contrôle était de 10,6 %. Par contraste, le taux d'infection par le VIH-1 chez les enfants suivant un schéma posologique étendu de névirapine fut de 5,2 % ($p < 0,0001$) et de 6,4 % ($p = 0,002$) chez les enfants suivant un schéma posologique étendu de névirapine et de zidovudine.

Pharmacorésistance

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

Une résistance de niveau élevé à la névirapine est sélectionnée avec une dose unique en monothérapie, comme cela a été démontré par une prévalence élevée des mutations de résistance suite à l'administration de la névirapine pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Étant donné la longueur de la demi-vie de la névirapine, une période de monothérapie fonctionnelle à la névirapine peut suivre l'interruption du traitement par antirétroviraux contenant la névirapine. Ceci pourra causer une résistance importante à la névirapine et compromettre l'efficacité des traitements INNTI futurs (voir rubrique 4.4).

Une étude a été menée sur des enfants de mères infectées par le VIH qui avaient reçu soit un placebo soit une dose unique de névirapine pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, puis avaient par la suite été traités par la névirapine en association avec d'autres traitements antiviraux. L'étude a indiqué une réduction de l'efficacité de la névirapine au sein d'une combinaison de traitements prise par la suite chez les nourrissons qui avaient auparavant reçu une dose unique de névirapine.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : La névirapine est rapidement absorbée après une administration orale. Sa biodisponibilité est > à 90 %.

Suite à l'administration d'une dose unique de suspension buvable de névirapine de 10 ml (100 mg de névirapine) chez des volontaires sains adultes, la valeur moyenne (\pm ÉT) C_{\max} de la névirapine s'élevait à 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (\pm 0,3 $\mu\text{g/ml}$), et la valeur correspondante de l'aire sous la courbe (ASC) de concentration par rapport au temps s'élevait à 53 $\mu\text{g.h/ml}$ (\pm 11 $\mu\text{g.h/ml}$). La valeur moyenne (\pm ÉT) t_{\max} de la névirapine s'élevait à 2,17 (\pm 0,87) heures.

D'après des données de la littérature portant sur 20 patients infectés par le VIH, les concentrations moyennes C_{\max} et C_{\min} à l'état d'équilibre dans le plasma étaient respectivement de 5,7 $\mu\text{g/ml}$ et de 3,7 $\mu\text{g/ml}$ chez des patients prenant 200 mg de névirapine 2 fois par jour. L'aire sous la courbe moyenne (ASC) s'élevait à 109 $\mu\text{g.heure/ml}$.

L'efficacité à long terme du traitement semble vraisemblablement liée à des concentrations résiduelles de névirapine supérieures à 3,5 $\mu\text{g/ml}$ chez les patients.

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

Biotransformation et élimination : La névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome P450 (oxydatif), donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les isoenzymes CYP3A du cytochrome P450, et d'autres isoenzymes peuvent jouer un rôle accessoire. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination avec plus de 80 % d'élimination urinaire sous forme de glycoconjugués des métabolites hydroxylés. Seule une faible fraction (< 5 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (représentant < 3% de la dose totale).

La névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450. Après une dose unique, la demi-vie de la névirapine est d'environ 45 heures, qui est réduite à environ 25-30 heures suite à l'administration de doses multiples pendant 2-4 semaines en raison de l'auto-induction (la névirapine induisant son propre métabolisme).

Populations particulières :

Atteinte de la fonction rénale : L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de névirapine. Chez les patients ayant une clairance à la créatinine \geq à 20 ml/min, une adaptation posologique de

névirapine n'est pas nécessaire. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite. Une accumulation des métabolites hydroxy de la névirapine dans le plasma a également été observée. Une dose additionnelle de 200 mg de névirapine après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine.

Atteinte de la fonction hépatique : le profil pharmacocinétique de la névirapine et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifiée chez les patients souffrant d'une fibrose du foie légère à sévère. Cependant, les patients ayant une fibrose hépatique ont présenté des concentrations résiduelles de névirapine pouvant atteindre 2 fois la concentration résiduelle moyenne habituelle. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

Population pédiatrique : La clairance de la névirapine augmente avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Une courbe pharmacocinétique de 12 heures a été obtenue à l'état d'équilibre à partir d'une étude réalisée sur 65 enfants zambiens ayant reçu des doses proportionnelles à leur catégorie de poids (comme recommandé en rubrique 4.2) avec une association de doses fixes contenant de la stavudine, de la lamivudine et de la névirapine. Les concentrations en névirapine étaient plus élevées et plus variables que chez les adultes par rapport aux valeurs historiques, et étant donné qu'il est plus problématique de sous-doser que de surdoser la névirapine, les recommandations posologiques semblent être appropriées.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbopol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbitol, saccharose, polysorbate 80, propylène glycol, hydroxyde de sodium et eau.

6.2 Incompatibilités

Aucune.

6.3 Durée de conservation

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

240 ml

Après la première ouverture du récipient : 7 mois

100 ml

Après la première ouverture du récipient : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en polyéthylène haute densité blanche opaque, contenant 100 ml ou 240 ml de suspension buvable avec un bouchon sécurité-enfant. Une seringue doseuse et un adaptateur sont également inclus dans l'emballage.

6.6 Précautions particulières d'emploi et manipulation

Agiter délicatement le flacon.

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



AUROBINDO

M/s Aurobindo Pharma Ltd

Plot No.: 2, Maitrivihar

Ameerpet, Hyderabad-500 038

Inde.

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Mars 2018

NDC 65862-057-24 (240 ml)

NDC 65862-057-11 (100 ml)

Numéro d'immatriculation botswanais : BOT 0700906 S2

Numéro d'immatriculation NAFDAC : 04-8377

Numéro d'immatriculation tanzanien : TAN 06, 347 J05A AUR

Numéro d'immatriculation zambien : 127/035

Médicament délivré uniquement sur ordonnance