



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

1974

BUENOS AIRES,

12 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014193-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania representado en la Argentina por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración NEVIRAPINA 400 mg en la forma farmacéutica: comprimidos de liberación prolongada, para la especialidad medicinal denominada VIRAMUNE, inscripto bajo el Certificado N° 45.798.

Que asimismo se solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal mencionada en el considerando anterior.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 1974

medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

Que a fojas 482 y 483 constan el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5.
Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania representado en la Argentina por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración NEVIRAPINA 400 mg en la forma farmacéutica: comprimidos de liberación prolongada la cual se denominará VIRAMUNE XR, siendo su fórmula cualicuantitativa:

①



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1974**

Nevirapina 400 mg, Lactosa monohidrato 400 mg, Hipromelosa, tipo 2208 270 mg, Óxido de hierro (E172) 1,62 mg, Estearato de Magnesio 10 mg; que será importada de EEUU, siendo el establecimiento elaborador: Boehringer Ingelheim Roxane Inc. - 1809 Wilson Road, Columbus, Ohio 43228 - USA, control de calidad: BOEHRINGER INGELHEIM S.A. - Avenida del Libertador N° 7208 - Capital Federal, país de consumo de Anexo I: ESTADOS UNIDOS

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración: NEVIRAPINA 400 mg en la forma farmacéutica: comprimidos de liberación prolongada, en las presentaciones conteniendo: 30 comprimidos de liberación prolongada.

8. ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta, que el período de vida útil es de 24 MESES a partir de la fecha de elaboración, siendo su forma de conservación: entre 15º C y 30º C.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 359 a 361 y prospectos de fojas 362 a 481, a desglosar las fojas 359 y de fojas 362 a 401 para la especialidad medicinal denominada VIRAMUNE XR.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **1974**

45.798, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos autorizados, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-014193-11-9

DISPOSICION N°: **1974**

m.b.

DR. OTTO A. ORSINGER
SUBINTERVENTOR
A. N. M. A. T.

①

PROYECTO DE RÓTULO



Boehringer
Ingelheim

ORIGINAL

53

1974



VIRAMUNE XR®
NEVIRAPINA

Comprimidos de liberación prolongada 400 mg

Venta Bajo Receta
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

30 comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Nevirapina 400 mg en un excipiente de lactosa monohidrato, hipromelosa tipo 2208, óxido de hierro (E172) y estearato magnésico, c.s.

DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN: ver prospecto adjunto

No almacenar a temperatura superior a 30° C. Los envases deben mantenerse bien cerrados.

No utilizar más allá de la fecha de vencimiento.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.798

Bajo licencia de:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:
BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC., 1809 Wilson Road en Columbus, Ohio 43228,
USA - INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Bajo licencia de:
Boehringer Ingelheim Internacional GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:
Boehringer Ingelheim S.A.
Av. del Libertador 7208, Buenos Aires
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556

2012 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.
VIRAMUNE XR®



**VIRAMUNE XR®
NEVIRAPINA**

Comprimidos de liberación prolongada 400 mg

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Nevirapina 400 mg en un excipiente de 400 mg de lactosa monohidrato, 270 mg hipromelosa tipo 2208, 1.62 mg óxido de hierro (E172) y 10 mg estearato magnésico, c.s.

ACCION TERAPEUTICA: Fármaco con efecto antiviral sobre el Virus VIH-1, productor de la Inmunodeficiencia Humana (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa).

INDICACIONES:

VIRAMUNE XR® (nevirapina) está indicado para el uso, en combinación con otros fármacos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes adultos infectados con el virus VIH-1. Virus resistentes emergen rápidamente y uniformemente cuando se administra VIRAMUNE como monoterapia. Por lo tanto, siempre se debe administrar VIRAMUNE en combinación con al menos dos fármacos antirretrovirales adicionales.

Para la indicación de VIRAMUNE XR® se debe contar con importante información adicional considerando la hepatotoxicidad grave y mortal observada en estudios clínicos. No debe iniciarse el tratamiento con nevirapina en mujeres adultas con recuentos de celular CD4+ superiores a 250 células/mm³, o en varones adultos con recuentos de células superiores a 400 células/mm³, salvo que el beneficio supere al riesgo.

El período inicial de 14 días con dosis diarias de VIRAMUNE® de comprimidos de 200 mg, de liberación inmediata, debe controlarse estrictamente porque demostró reducir la frecuencia de exantema. Si el exantema persiste más allá del período inicial de 14 días con VIRAMUNE® comprimidos de 200 mg de liberación inmediata, no comenzar con el tratamiento con VIRAMUNE XR®. No debe continuarse a dosis inicial de 200 mg una vez al día, más allá de los 28 días, en cuyo punto se deberá considerar un régimen alternativo.

ACCION FARMACOLOGICA:

La nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) del HIV-1. Se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades ARN-dependientes y ADN dependientes de la ADN polimerasa, produciendo una rotura del punto catalítico de la enzima. La actividad de la nevirapina no compite con el patrón ni con los trifosfatos nucleósidos. La transcriptasa inversa del HIV-2 y las DNA polimerasas eucariotas (tales como las ADN polimerasas humanas α , β , γ ó δ) no son inhibidas por la nevirapina.

En los estudios clínicos, VIRAMUNE® se ha asociado con un aumento del colesterol HDL y una mejoría general en el cociente de colesterol total : colesterol HDL, lo cual en la población general se consideraría asociado con un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ausencia de estudios clínicos específicos con VIRAMUNE® sobre la modificación del riesgo cardiovascular en los pacientes infectados con virus HIV, se desconoce el impacto clínico de

Farm. Marisa A. Carrione
[Signature]

Farm. [Signature]
Directora Técnica M.N. 14556



estos hallazgos. Se debe guiar la selección de drogas antirretrovirales primordialmente por su eficacia antiviral.

Estudios clínicos con VIRAMUNE XR®

La eficacia clínica está basada en datos a 48 semanas del estudio 1100.1486 (VERxVE), Fase III, randomizado, doble ciego, doble simulación, en curso, en pacientes naive, y en los datos del estudio 1100.1526 (TRANxITION), abierto, randomizado, a 24 semanas, en curso, en pacientes que cambiaron VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg/dos veces al día a VIRAMUNE XR®.

Pacientes naive

En el estudio 1100.1486 (VERxVE) de pacientes naive de tratamiento, recibían por 14 días dosis de 200 mg/día de VIRAMUNE® y luego se randomizaban a recibir con 200 mg/dos veces por día (n=508) o 400 mg de VIRAMUNE XR® (n=505). Todos los pacientes recibían como tratamiento antirretroviral de base tenofovir y emcitricitabina. La randomización fue estratificada según los niveles de copias de HIV-1 RNA (≤ 100.000 copias/mL y > 100.000 copias/mL). Las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos grupos. En lo que respecta a las características demográficas 85% de los pacientes eran varones, 75% de raza caucásica, 20% de raza negra y 29% hispanos. Con respecto a las características basales de la enfermedad, la carga viral media fue de 4,7 \log_{10} copias/ml, el recuento de células CD4+ fue de 228 células/mm³ y 73% de los pacientes tenían el subtipo B de HIV-1. Aproximadamente 2/3 de los pacientes tenían un nivel de ARN de HIV-1 menor o igual a 100.000 copias/ml.

A la semana 48 (punto de objetivo primario) la respuesta virológica (HIV-1RNA < 50 copias/mL), para VIRAMUNE® 200 mg/dos veces al día (n=506) y VIRAMUNE XR® (n=505), fue de 75% y 80% respectivamente. El porcentaje de falla virológica fue de 13% y 11% respectivamente. La discontinuación del estudio debido a eventos adversos o muerte (día 1 hasta semana 48), fue de 9% y 7%, respectivamente. La discontinuación debido a otras razones (retiro de consentimiento informado, pérdida del seguimiento, mudanza, etc) fue de 3% y 2%, respectivamente. El cambio promedio con respecto al basal de los linfocitos CD4+, ajustado por estrato de carga viral basal de HIV-1, fue de 191 células/mm³ y 206 células/mm³, respectivamente.

El porcentaje de respuesta de la carga en los pacientes estratificados basalmente con < 100.000 copias/mL, el porcentaje de respuesta de la carga viral fue 79.2% y 85% respectivamente (95%IC 0.7,12.6).

A la semana 48 con respecto al basal, el impacto en el perfil lipídico para VIRAMUNE® 200 mg/dos veces al día y VIRAMUNE XR® para el colesterol LDL se incrementó 9% y 7% respectivamente; para HDL 32% y 27% respectivamente; para colesterol total 13% y 11%; para el cociente colesterol total/HDL disminuyó 14% y 12% respectivamente; y para los triglicéridos -9% y -7% respectivamente.

Pacientes que cambian VIRAMUNE® 200 mg a VIRAMUNE XR®

El estudio 1100.1526 (TRANxITION), Fase III, abierto, evaluó en 443 pacientes con HIV-1 RNA menor a 50 copias/mL, la seguridad y la actividad antiviral en pacientes que estaban tratados con la dosis de 200 mg dos veces al día de VIRAMUNE® de liberación inmediata, y se randomizaron 2:1 a la forma liberación prolongada de 400 mg una vez al día, o continuar con

Farm. Marisa A. Carcione
APROBADO

Farm. ROMINA FERRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



200 mg dos veces por día. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían una exposición previa a VIRAMUNE® de 3 años previos. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban tratados con tenofovir y eritricitabina como terapia de base, y la otra mitad con abacavir+ lamivudina, o zidovudina+ lamivudina.

A la semana 24 post-randomización, 94% de los que continuaron con VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg/dos veces por día y 95% de los que se cambió a 400 mg/día de VIRAMUNE XR® continuaron teniendo copias de HIV-1 RNA menor a 50 copias/mL.



Actividad antiviral (in vitro):

La actividad antiviral in vitro de la nevirapina ha sido evidenciada en una variedad de líneas celulares incluyendo células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos, y líneas celulares linfoblásticas. En estudios recientes usando linfocitos de sangre de cordón umbilical humano y 293 células humanas embrionarias de riñón, la mediana del valor de la concentración inhibitoria 50 (concentración inhibitoria del 50%, IC 50) fue de 90nM frente a un panel de 2923 aislamientos de HIV-1 de tipo salvaje que eran principalmente (93%) aislamiento clínicos. El percentilo 99 del valor de IC50 fue de 470nM en este ensayo. La mediana del valor IC50 fue de 63 nM (rango de 14-302 nM, n=29) frente a aislamientos clínicos de HIV-1 A,B,C,D,F,Gy H, y de formas recombinantes circulantes CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF.

Nevirapina no presentó actividad antiviral in vitro para aislamiento de grupo O de HIV-1(n=3) y HIV-2(n=3), replicados en células mononucleares de sangre de cordón umbilical.

Nevirapina en combinación con efavirenz exhibieron una fuerte actividad antagonista anti-HIV-1 in vitro y fue aditivo a antagonista con el inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de la fusión enfuvirtide. Nevirapina exhibió una actividad anti HIV-1 de aditiva a sinérgica cuando se administró en combinación con los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir y tipranavir y con los análogos de los nucleósidos abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La actividad anti HIV-1 de la nevirapina fue antagonizada por drogas anti- HBV como adefovir y por la droga anti-HCV ribavirina in vitro.

Resistencia:

In vitro aparecen aislados de HIV con sensibilidad reducida (100 a 250 veces) a la nevirapina. Estudios de genotipo mostraron mutaciones en el gen de RT de HIV-1 Y181c y/o V106A dependiendo de la sensibilidad y la línea celular empleada.

El tiempo en que emerge la resistencia a la nevirapina in vitro, no se alteró cuando la selección incluía la combinación de Nevirapina con otros NNRTIs.

Se produjeron cambios fenotípicos y genotípicos en aislamientos de HIV 1 de pacientes sin tratamiento previo, que recibieron VIRAMUNE® (n=24) o VIRAMUNE® + zidovudina (n=14) que fueron monitorizados en estudios de Fase I/II al cabo de 1 a 12 semanas. Luego de una semana de tratamiento con VIRAMUNE® como monoterapia, aislamientos 3/3 pacientes presentaron disminución de la susceptibilidad in vitro a la nevirapina; una o más mutaciones RT al aminoácido en las posiciones K103N,V106A,V108I,Y181C,Y188C y G190A fueron

Farm. Marisa A. Carcione
MESA DE ENTRADAS

Farm. ROMINA FARRU
Directora Técnica M.N. 14556



detectadas en algunos pacientes dentro de las primeras 2 semanas de haber iniciado tratamiento.

A la semana 8° de monoterapia con VIRAMUNE®, el 100 % de los pacientes examinados (n=24) presentaban aislados de HIV con una disminución de la sensibilidad a la nevirapina >100 veces, in vitro, comparado con el nivel basal, y una o más mutaciones de resistencia RT asociados a nevirapina; 19 de 24 pacientes (80%) presentaron mutaciones en la posición Y181C, independientemente de la dosis.

El análisis genotípico de aislamientos de pacientes naive de tratamiento antirretroviral con aumento de la carga viral (fracaso virológico, n=71), que recibieron nevirapina una dosis al día (n=25), o dos veces al día (n=46) en combinación con lamivudina y zidovudina (estudio 2NN) por 48 semanas, demostraron aislamientos de 8/25 y 23/46 pacientes respectivamente, conteniendo una o más de las siguientes mutaciones asociadas a los NNRTIs: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L y M230L.

Se realizaron análisis genotípicos de aislamientos para aislamiento basales y en tratamiento de 23 y 34 pacientes con fracaso virológico en el estudio 1100.1486 (VERxVE), en el grupo de tratamiento de VIRAMUNE XR® y VIRAMUNE® 200 mg, respectivamente.

Las sustituciones asociadas a la resistencia a nevirapina Y181C se encontró sólo o en combinación con otras sustituciones asociadas a resistencia a nevirapina (K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/F/H/L/N, P225H, F227L y M230L), en aislamientos de 14 sujetos que fracasaron con el tratamiento de VIRAMUNE XR® y 25 pacientes que fracasaron con el VIRAMUNE de liberación inmediata. Los aislamiento en tratamiento de un paciente en el grupo VIRAMUNE XR® desarrollaron una nueva sustitución de aminoácidos Y181I, y los aislamientos de otro paciente con Y181N en la rama de VIRAMUNE 200 mg/dos veces al día. El análisis fenotípico mostró que las sustituciones Y188I y Y188N confirieron una reducción de 103 y 22 veces, respectivamente, en la susceptibilidad a la nevirapina.

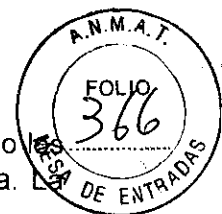
FARMACOCINETICA:

Adultos con el comprimido de 400 mg de liberación prolongada:

La farmacocinética de nevirapina ha sido estudiada en un solo estudio (N°1100.1485) de VIRAMUNE XR® en 17 voluntarios sanos.

Absorción y biodisponibilidad: La biodisponibilidad relativa de nevirapina cuando se la administra a la dosis de un comprimido de 400 mg de liberación prolongada, en comparación con dos comprimidos de 200 mg de VIRAMUNE®, es de aproximadamente del 75%. La nevirapina se absorbió con una mediana de t_{max} de aproximadamente 24 horas. El pico plasmático promedio de concentración de nevirapina fue de 2060 ng/mL medido a las 24.5 horas de promedio, y la AUC_{0-24} medios de nevirapina fue de 161000 ng/h/ml después de la administración de un comprimido de 400 mg de VIRAMUNE XR®. También la farmacocinética de nevirapina ha sido estudiada en un estudio a múltiples dosis (N°1100.1489) en 24 pacientes con HIV-1 infectados que cambiaron de VIRAMUNE 200 mg a VIRAMUNE XR® de 400 mg. El AUC_{0-24} estado estable de nevirapina y la C_{min} estado estable medidas luego de 19 días de tratamiento de un comprimido de 400 mg de VIRAMUNE XR®, administrado en ayunas, una vez al día fueron 82000 ng/h/ml y 2920 ng/ml, respectivamente, aproximadamente 80% y

24



90%, respectivamente, del $AUC_{0-24 \text{ hs}}$ estado estable y la C_{min} estado estable medida cuando los pacientes fueron tratados con VIRAMUNE® comprimidos de 200 mg, dos veces por día. La media geométrica de C_{min} estado estable fue 2770 ng/mL para nevirapina.

Cuando VIRAMUNE XR® fue administrado con comidas con alto contenido de grasas, el $AUC_{0-24 \text{ hs}}$ estado estable y la C_{min} estado estable, fueron 96700 ng/h/ml y 3150 ng/ml, respectivamente, aproximadamente 94% y 98%, respectivamente, del $AUC_{0-24 \text{ hs}}$ estado estable y la C_{min} estado estable medida cuando los pacientes tomaron VIRAMUNE® comprimidos de 200 mg. La diferencia en farmacocinética de nevirapina observada cuando

Distribución: La nevirapina es altamente lipofílica y esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Luego de la administración endovenosa a adultos sanos, el volumen de distribución aparente (V_{dss}) de la nevirapina fue de 1.21 ± 0.09 l/kg, lo que sugiere que la nevirapina se distribuye ampliamente en los seres humanos. La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y también se encuentra en la leche materna. La nevirapina está unida en aproximadamente en 60% a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones de nevirapina en líquido cefalorraquídeo humano ($n=6$) fueron del 45% ($\pm 5\%$) de las concentraciones en plasma; esta proporción es aproximadamente igual a la fracción no unida a proteínas plasmáticas.

Metabolismo/ Eliminación: Los estudios in vivo en seres humanos y estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos han demostrado que la nevirapina se biotransforma ampliamente a través del metabolismo del citocromo P450 (oxidativo), a varios metabolitos hidroxilados. Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que el metabolismo oxidativo de la nevirapina es mediado principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) de las familias CYP3A y CYP2B6, aunque otras isoenzimas pueden tener un papel secundario. En un estudio de balance de masas/excreción en ocho voluntarios sanos del sexo masculino dosificados hasta el estado estacionario con VIRAMUNE de liberación inmediata de 200 mg dos veces al día, seguido de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -nevirapina, se recuperó aproximadamente $91.4 \pm 10.5\%$ de la dosis radiomarcada, con la orina ($81.3 \pm 11.1\%$), representando la vía de excreción principal en comparación con las heces ($10.1 \pm 1.5\%$). Más del 80% de la radioactividad de la orina se componía de conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados. De este modo, el metabolismo por el citocromo P450, la conjugación con glucurónido y la excreción urinaria de metabolitos glucurónidos representan la principal vía de biotransformación y eliminación de la nevirapina en el ser humano. Sólo una pequeña fracción (menos del 5%) de la radioactividad de la orina (que representa menos del 3% de la dosis total), correspondió al compuesto original. Por lo tanto, la excreción renal desempeña un papel secundario en la eliminación del compuesto original.

La nevirapina es inductor de las isoenzimas metabólicas del citocromo P450 (CYP) hepático 3A y 2B6. La nevirapina induce CYP3A y CYP2B6 en aproximadamente 20-25%, según lo indicado por los resultados en la prueba de aliento de eritromicina y los metabolitos en orina. El metabolismo mediado por la autoinducción de CYP3A y CYP2B6, conduce a un aumento de aproximadamente 1.5 a 2 veces en el aclaramiento oral aparente de la nevirapina a medida que el tratamiento continúa de una sola dosis a dos a 4 semanas de dosificación con 200-400 mg/día de VIRAMUNE de liberación inmediata. La autoinducción también da como resultado una disminución correspondiente en la vida media de la fase terminal de nevirapina en plasma de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de la dosificación múltiple con 200-400 mg/día.

Farm. Marisa A. GARCIONE
APROBADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Adultos seronegativos para HIV-1 con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-79 ml/min, n=7), moderada (clearance de creatinina (30-49 ml/min, n=6), o grave (clearance de creatinina (menor a 30 ml/min, n=4), recibieron una sola dosis de 200 mg de VIRAMUNE de liberación inmediata en un ensayo de farmacocinética. Estos sujetos no requerían diálisis. El ensayo incluyó seis sujetos adicionales con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, no hubo cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina. Sin embargo, los sujetos que requerían diálisis mostraron una reducción del 44% en el AUC de nevirapina durante un período de exposición de una semana. También hubo evidencia de acumulación de metabolitos hidroxilados de nevirapina en plasma en pacientes que requerían diálisis. Se indica una dosis adicional de VIRAMUNE de liberación inmediata de 200 mg después de cada tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática:

En un ensayo en estado estacionario, se compararon 46 sujetos con fibrosis hepática leve (n=17: expansión de algunas áreas portales, puntuación de Ishak 1-2), moderada (n=20, expansión en la mayoría de áreas portales con formación ocasional de puentes portal a portal, y portal a vena central, puntuación de Ishak 3-4), o grave (n=9, formación de puentes marcada con cirrosis ocasional sin descompensación que indique Child-Plugh A, puntuación de Ishak 5-6) como una medida de insuficiencia hepática; la disposición farmacocinética con dosis múltiples de nevirapina y sus cinco metabolitos oxidativos no fue alterada. Sin embargo, aproximadamente 15% de estos sujetos con fibrosis hepática tenían concentraciones mínimas de nevirapina por encima de 9000 ug/ml (dos veces el mínimo medio usual). Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a signos de toxicidad inducida por fármacos. Los sujetos estudiados estaban recibiendo terapia antirretroviral combinada que contenía VIRAMUNE de liberación inmediata 200 mg dos veces al día, durante al menos 6 semanas antes del muestreo farmacocinético, con una mediana de duración del tratamiento de 3.4 años.

En un estudio clínico farmacocinético en que pacientes cirróticos negativos para HIV-1 con insuficiencia hepática leve (Child-Plugh A, n=6), o moderada (Child-Plugh B, n=4), recibieron una sola dosis de 200 mg de VIRAMUNE de liberación inmediata, se observó un aumento significativo en el AUC de nevirapina en un paciente con Child-Plugh B y ascitis que sugiere que los pacientes con empeoramiento de la función hepática y ascitis, pueden estar en riesgo de acumular nevirapina en la circulación sistémica. Debido a que la nevirapina induce su propio metabolismo con la administración de dosis múltiples, este estudio de dosis única puede no reflejar el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dosis múltiples.

Sexo: En el estudio multinacional 2NN de VIRAMUNE de liberación inmediata, se realizó un subestudio farmacocinético poblacional de 1077 pacientes que incluían 391 mujeres. Las participantes de sexo femenino mostraron un aclaramiento de nevirapina 13.8% menor al de los hombres. Dado que ni el peso corporal, ni el índice de masa corporal, tenían influencia en el aclaramiento de nevirapina, el efecto del sexo no puede explicarse únicamente por el tamaño corporal.

El efecto del sexo sobre la farmacocinética de VIRAMUNE XR® ha sido investigada en el estudio 1100.1486. Las pacientes mujeres tienden a tener concentraciones mínimas más altas



(aproximadamente 20 - 30%) en ambos tratamiento de 400 mg de VIRAMUNE XR® y 200 mg comprimido de VIRAMUNE®.

Pacientes geriátricos: La farmacocinética de nevirapina en pacientes adultos infectados con HIV-1 no parece cambiar con la edad (rango 18 - 68 años de edad), sin embargo la nevirapina no ha sido evaluada extensamente en pacientes de más de 65 años.

Raza: Una evaluación de las concentraciones plasmáticas de nevirapina (datos combinados de varios ensayos clínicos), de pacientes infectados con HIV-1 (27 de raza negra, 24 hispanos, y 189 caucásicos), no reveló diferencias marcadas en las concentraciones mínimas de nevirapina en el estadio estacionario ($C_{min ss}$, mediana 4.7ug/ml en raza negra, 3.8 ng/ml en hispanos, 4.3 ng/ml en caucásicos) contratamiento a largo plazo con VIRAMUNE de liberación inmediata 400 mg/día. Sin embargo, la farmacocinética de nevirapina, no ha sido evaluada específicamente con respecto a los efectos de origen étnico.

Los pacientes de raza negra (n=80) en el estudio 1100.1486 mostraron aproximadamente concentraciones plasmáticas valle 30% mayores que los pacientes caucásicos (n=250-325 pacientes) en ambas dosis de comprimidos de 200 mg de VIRAMUNE® y 400 mg de VIRAMUNE XR® en 48 semanas de tratamiento.

Ocasionalmente, ingredientes inactivos de VIRAMUNE XR® puede ser eliminado por material fecal, como productos blandos e hidratados.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Adultos que no están tomando VIRAMUNE® de 200 mg de liberación inmediata: Deberán iniciar terapia con un comprimido de 200 mg de VIRAMUNE® una vez al día por los primeros 14 días (debido a que se ha determinado menor incidencia de rash), en combinación con otras drogas antirretrovirales, seguido por un comprimido de liberación prolongada de 400 mg VIRAMUNE XR® una vez por día.

El comprimido de VIRAMUNE XR® no debe ser roto o masticado. VIRAMUNE XR® puede ser tomado con o sin alimentos.

Adultos en tratamiento con VIRAMUNE® dos veces al día, que se desea cambiar a VIRAMUNE XR®: Los pacientes en tratamiento con VIRAMUNE® dos veces al día en combinación con otras drogas antirretrovirales pueden ser cambiados a un comprimido de 400 mg de VIRAMUNE XR® una vez al día en combinación con otras drogas antirretrovirales, sin interrupción, sin el período inicial de 14 días de VIRAMUNE® de liberación inmediata.

Los pacientes nunca deberán tomar más de un comprimido de nevirapina al mismo tiempo. Si el paciente olvida tomar una dosis, debe continuar el tratamiento con la próxima dosis. Nunca debe duplicar la dosis siguiente.

La seguridad y eficacia de VIRAMUNE XR® en pacientes pediátricos, no ha sido establecida.

Ajuste de dosis

Pacientes con exantema (rash): Se deberá discontinuar el VIRAMUNE si un paciente experimenta exantema o exantema acompañado de hallazgos constitucionales. No iniciar el tratamiento con VIRAMUNE XR®, si un paciente experimenta exantema leve a moderado sin



síntomas constitucionales durante el período inicial de 14 días de VIRAMUNE de liberación inmediata, un comprimido de 200 mg una vez al día, hasta que el rash haya desaparecido. La duración total del período inicial de 200 mg una vez por día, no debe exceder los 28 días, cuyo caso se deberá considerar un régimen alternativo.

Pacientes con daño hepático: Si se produce un evento hepático clínico sintomático, se deberá discontinuar nevirapina permanentemente. No reiniciar nevirapina luego de la recuperación. VIRAMUNE XR® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con interrupción de dosis: Los pacientes que interrumpen la dosis de VIRAMUNE XR® durante más de 7 días, deberán reiniciar la dosis inicial recomendada de VIRAMUNE 200 mg una vez al día por 14 días.

Pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes con clearance de creatinina superior o igual a 20 ml/min, y que no requieren diálisis, no necesitan ajustar dosis. Se indica una dosis adicional de 200 mg de VIRAMUNE de liberación inmediata después de cada tratamiento de diálisis en pacientes que la requieran. Los metabolitos de la nevirapina pueden acumularse en pacientes que reciben diálisis, sin embargo, se desconoce la importancia clínica de esta acumulación. No se estudió VIRAMUNE XR® en pacientes con insuficiencia renal.

Recomendaciones generales

La realización de análisis bioquímicos que incluyan análisis de función hepática, debe ser realizados previos a la iniciación del tratamiento con VIRAMUNE®, y a intervalos regulares durante la terapia.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la nevirapina o a cualquier otro componente del producto.

VIRAMUNE XR® no debería ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh clase B y C respectivamente), o valores previos al tratamiento de TGO o TGP > 5 veces sobre el límite normal, hasta que la línea basal se estabilice por debajo de ese valor.

VIRAMUNE XR® no debería readministrarse a pacientes que hayan discontinuado en forma permanente por reacciones cutáneas severas por hipersensibilidad, o hepáticas, debida a nevirapina.

En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto el uso del producto está contraindicado.

Los preparados a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (*Hypericum Perforatum*) no deben ser utilizados durante la administración de VIRAMUNE XR® debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de la nevirapina.

VIRAMUNE XR® está contraindicado como parte de regímenes terapéuticos de profilaxis post-exposición ocupacional y no ocupacional.

La seguridad y eficacia de VIRAMUNE XR® en pacientes pediátricos, no ha sido establecida.

**ADVERTENCIAS:**

Las reacciones adversas más graves asociadas a la nevirapina son hepatitis/insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. La hepatitis/insuficiencia hepática pueden estar asociadas con signos de hipersensibilidad que pueden incluir exantema con o sin fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía o insuficiencia renal. Las primeras 18 semanas de tratamiento con VIRAMUNE XR® constituyen un período crítico que requiere una cuidadosa monitorización intensiva del paciente clínica y de laboratorio para detectar daño hepático potencialmente fatales y reacciones cutáneas. No se determinó la frecuencia óptima de control durante este período. Algunos expertos recomiendan control clínico y de laboratorio más de una vez por mes, y especialmente, un hepatograma antes de comenzar con el período inicial de 14 días con VIRAMUNE de liberación inmediata de 200 mg una vez por día. Otro durante el período inicial antes de comenzar con el VIRAMUNE XR®, y otro a las dos semanas de haber empezado con él. Después de las primeras 18 semanas, se debe continuar con el control clínico y de laboratorio de manera frecuente durante todo el tratamiento. Los pacientes que cambian del régimen de VIRAMUNE de liberación inmediata de 200 mg una vez por día, al VIRAMUNE XR®, deberán continuar con el control clínico y de laboratorio en curso.

En algunos casos, el trastorno hepático ha continuado a pesar de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que presenten signos o síntomas de hepatitis, reacciones severas en la piel o reacciones de hipersensibilidad, deben suspender el tratamiento con VIRAMUNE XR® y procurar evaluación médica inmediatamente. El tratamiento con VIRAMUNE XR® no debe ser reiniciado luego de reacciones hepáticas, de piel o de hipersensibilidad severas.

Debe respetarse estrictamente la pauta de dosificación, especialmente durante el período de inducción de 14 días.

Reacciones cutáneas:

Se han presentado, en pacientes tratados con VIRAMUNE® reacciones cutáneas severas, en algunos casos con riesgo de vida, y en otros, fatales. Se produjo más comúnmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, hallazgos inespecíficos y disfunción orgánica incluyendo insuficiencia hepática. Se observó rhabdomiólisis en algunos pacientes con reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. **Debe interrumpirse la nevirapina en forma permanente en pacientes que presenten signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, exantema grave o acompañado de fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial y/o hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía e insuficiencia renal), y solicita de inmediato una evaluación médica. Debe discontinuarse permanentemente después de un exantema grave combinado con transaminasas elevadas u otros síntomas, o reacción de hipersensibilidad.**



Si los pacientes presentan un exantema sospechoso de estar asociado a nevirapina, dosis de 200 mg, se debe suspender la administración de la misma y administrar dosis de transaminasas de inmediato. Los pacientes deben ser controlados estrechamente si se produce un exantema aislado de cualquier gravedad: la demora en cuanto a la interrupción del tratamiento con nevirapina, después de la aparición del rash, puede resultar en una reacción más grave.

Para VIRAMUNE XR®, los pacientes deben ser instruidos que no deben comenzar con los comprimidos de liberación prolongada hasta que se haya comprobado que no ha ocurrido rash durante el período de 14 días de tratamiento inicial con VIRAMUNE® de 200 mg una vez al día. Se ha demostrado que este período inicial reduce la frecuencia de exantema. La dosis de 200 mg diaria no debe ser continuada más allá de los 28 días, en la que otro tratamiento antirretroviral alternativo debe ser provisto. No iniciar VIRAMUNE XR®, si un paciente experimenta exantema leve a moderado, sin hallazgos inespecíficos durante el período inicial de 200 mg/día durante 14 días de VIRAMUNE de 200 mg de liberación inmediata, hasta que el exantema haya desaparecido.

La utilización simultánea de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de administración de VIRAMUNE® de liberación inmediata) se asoció a incremento de la incidencia y gravedad del rash durante las primeras 6 semanas de tratamiento con VIRAMUNE® comprimidos de 200 mg, por lo que no se recomienda el uso de prednisona para prevenir el exantema asociado a la nevirapina.

Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas severas, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios (4 mg/kg/día ó 150 mg/m² para pacientes pediátricos) durante el período inicial y un retraso prolongado entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo de desarrollar rash que los hombres, recibiendo VIRAMUNE® o una terapia que no lo incluya.

Reacciones hepáticas:

En pacientes con VIRAMUNE® se ha producido hepatotoxicidad severa y que supone un riesgo para la vida, y en algunos casos fatales, incluyendo hepatitis fulminante y colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática. Las primeras 18 semanas de la administración son un período crítico, que requiere de monitorización estrecha. El riesgo de acontecimientos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa pasado este período siendo mayor en los grupos de nevirapina en ensayos clínicos controlados durante 18 semanas de tratamiento. Sin embargo, pueden ocurrir eventos hepáticos en cualquier momento, durante el tratamiento. El monitoreo debe continuar a intervalos frecuentes a lo largo de todo el tratamiento.

En algunos casos, los pacientes presentaron síntomas prodrómicos inespecíficos de cansancio, malestar, anorexia, náusea, ictericia, sensibilidad hepática o hepatomegalia, con o sin niveles inicialmente anormales de transaminasas séricas. Se observó exantema en la mitad de los pacientes con eventos adversos hepáticos sintomáticos. Algunos de estos estuvieron acompañados con fiebre y síntomas parecidos a la gripe. Otros, especialmente aquellos con exantema y otros síntomas, evolucionaron a insuficiencia hepática con elevación de transaminasas, con o sin hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo prolongado de

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica N.º 14356



tromboplastina o eosinofilia.

Para los pacientes que están tratado con el régimen de VIRAMUNE® dos veces por día y que se realizará el cambio a VIRAMUNE XR® una vez por día, no hay necesidad de cambiar el régimen de monitoreo hepático.

La coinfección con hepatitis B o C, y/o aumentos de las elevaciones de transaminasas al inicio del tratamiento con nevirapina, están asociadas con un mayor riesgo de eventos adversos sintomáticos posteriores (6 semanas o más después de iniciar con nevirapina) y aumentos asintomáticos en transaminasas.

Además, se ha reportado hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática que requirió trasplante en un caso), en individuos no infectados por VIH que recibieron múltiples dosis de VIRAMUNE® de liberación inmediata comprimidos de 200 mg, como profilaxis post-exposición. Esta es una indicación no aprobada para VIRAMUNE®, y como tal, está fuertemente desaconsejada. VIRAMUNE XR® para profilaxis post-exposición ocupacional o no ocupacional, está contraindicado.

El género femenino y los altos recuentos de CD4 al inicio del tratamiento con VIRAMUNE® en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) se asocia con un riesgo aumentado de eventos adversos hepáticos. En una revisión conjunta retrospectiva de estudios clínicos, VIRAMUNE de liberación inmediata comprimidos de 200 mg, durante las primeras 6 semanas de tratamiento, las mujeres presentaron un riesgo tres veces mayor que los hombres para eventos sintomáticos, a menudo asociados a exantema (6% vs 2%). Los pacientes con recuentos de células CD4+ elevados al principio del tratamiento con nevirapina, se encuentran en mayor riesgo de eventos hepáticos sintomáticos. Las mujeres con recuento de CD4 >250 cel/mm³ tuvieron 12 veces más riesgo de presentar eventos adversos hepáticos sintomáticos en comparación con mujeres con recuento de CD4 <250 cel/mm³ (11% vs. 1%). Se observó un riesgo aumentado en hombres con recuentos de CD4 > 400 cel/mm³ (6% vs. 1% para hombres con recuento de CD4 <400 cel/mm³). Sin embargo, todos los pacientes, independientemente del sexo, recuentos de células CD4+, o antecedente de tratamiento antirretroviral, deben ser controlados en cuanto a su hepatotoxicidad debido a que se reportaron eventos adversos hepáticos sintomáticos en todos los recuentos de células CD4+.

Se observaron aumentos de concentraciones mínimas de nevirapina, en algunos pacientes con fibrosis hepática o cirrosis. Por lo tanto, controlar cuidadosamente a los pacientes con fibrosis hepática o cirrosis para obtener evidencia de toxicidad inducida por nevirapina. No administrar nevirapina a pacientes con deterioro hepático moderado a severo (Child-Plugh Clase B y C, respectivamente). No se ha evaluado VIRAMUNE XR® en pacientes con deterioro hepático.

Monitorización hepática:

En caso de ocurrir hepatitis clínica, caracterizada por cansancio, malestar, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, alteraciones del color de la orina y las heces, y/o reacción de hipersensibilidad, y/o exantema durante las primeras 18 semanas de tratamiento, deberá

Farm. María Carcione

Farm. ROMINA GARRO
Directora Técnica M.N. 14556



Boehringer
Ingelheim



realizarse de inmediato hepatograma. En caso que se encuentren anomalías en el laboratorio (tales como anomalías de los exámenes de funcionamiento hepático moderadas o severas, excluyendo la GGT) se deberá interrumpir VIRAMUNE XR® de forma permanente. Se deberá suspender de manera permanente VIRAMUNE XR® a los pacientes que han requerido suspensión debido a hepatitis clínica, o elevaciones de transaminasas junto con exantema y otros síntomas sistémicos. No reiniciar VIRAMUNE XR® luego de la recuperación. En algunos casos el daño hepático progresa a pesar de la interrupción del tratamiento. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes de la aparición de signos y síntomas de hepatitis. El diagnóstico de hepatotoxicidad debe considerarse en este contexto, incluso si las transaminasas fueron inicialmente normales, o si diagnósticos alternativos son posibles.

Resistencia

VIRAMUNE XR® debe utilizarse como droga única para tratar el HIV-1, o agregado como una única droga a un régimen terapéutico que está fallando. El virus resistente surge rápidamente cuando nevirapina se administra como monoterapia. La elección de los nuevos agente antirretrovirales que se utilizan en combinación con nevirapina debe tener en cuenta el potencial de resistencia cruzada. Al interrumpir un régimen antirretroviral que contiene VIRAMUNE XR®, se debe considerar la semivida más corta de la nevirapina, si los antirretrovirales con semivida más corta que la nevirapina se suspendieron al mismo tiempo, ya que las bajas concentraciones plasmáticas de la nevirapina sólo pueden persistir durante una semana o más, y puede desarrollarse la resistencia del virus posteriormente.

Otras advertencias:

Durante la administración de VIRAMUNE XR® combinado con otros fármacos antirretrovirales, pueden presentarse: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estos efectos se asocian comúnmente con otros fármacos antirretrovirales y si bien, se presentan durante el tratamiento combinado, es poco probable que se deban a la nevirapina.

Los pacientes en tratamiento con VIRAMUNE XR® o cualquier otro tratamiento antirretroviral, pueden continuar presentando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, y por lo tanto, deben permanecer bajo estricto control clínico efectuado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Síndrome de reconstitución inmune:

El síndrome de reconstitución inmune se ha observado en pacientes infectados por VIH en el momento de institución del tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo nevirapina. Los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por citomegalovirus, Mycobacterium avium, neumonía por Pneumocystis jiroveci, o tuberculosis), que puede requerir una nueva evaluación y tratamiento.

Farm. Marisa A. Carcione
APUSERAD

Farm. ROMINA...
Directora Técnica



Redistribución de grasa

Se observaron redistribución /acumulación de grasa corporal incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorso-cervical, emaciación periférica y facial, agrandamiento de pechos; y "aspecto cushingoide" en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se determinó una relación causal.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión severa, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

El comprimido de VIRAMUNE XR® contiene 400 mg de lactosa para el máximo de dosis diaria recomendada. Los pacientes con la rara condición hereditaria de intolerancia a la galactosa, por ejemplo: galactosemia, no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES:

Interacciones medicamentosas:

Los siguientes datos han sido generados del uso de comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE® pero se espera que aplique a VIRAMUNE XR®. Los cambios farmacocinéticos específicos que se producen con la administración conjunta de nevirapina y otros fármacos se listan en la siguiente Tabla 1, junto con los comentarios clínicos sobre posibles modificaciones de las dosis basadas en **interacciones farmacológicas establecidas** entre medicamentos. Estos datos se basan en los resultados de estudios de interacciones farmacológicas realizados en sujetos seropositivos para HIV-1 menos que se indique lo contrario. Además de las interacciones farmacológicas establecidas, puede haber otras **potenciales** entre nevirapina y otras drogas que se metabolizan por el citocromo P450 (Tabla 1). Aunque no se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas en sujetos seropositivos para HIV-1 para algunas clases de fármacos listados en la Tabla 1, el monitoreo clínico adicional puede estar justificado cuando se coadministran. La interacción *in vitro* entre nevirapina y el agente antitrombótico warfarina es compleja. Como resultado, al administrar estos fármacos simultáneamente, los niveles plasmáticos de warfarina pueden cambiar con la posibilidad de aumentos en el tiempo de coagulación. Cuando la warfarina se coadministra con nevirapina, los niveles de anticoagulación deben ser monitoreados con frecuencia.

Se ha demostrado que nevirapina es un inductor de las enzimas metabólicas de citocromo P450 hepático (CYP3A y 2B6). La administración concomitante de VIRAMUNE XR® y fármacos metabolizados por CYP3A y CYP2B6, podría reducir las concentraciones plasmáticas de otras drogas administradas concomitantemente, y atenuar sus efectos terapéuticos. Por lo



tanto, si un paciente se encuentra en tratamiento con una dosis estable de una droga metabolizada por CYP3A y 2B6, e inicia tratamiento con nevirapina, se requerirán ajustes de dosis. Aunque es principalmente un inductor de las isoenzimas CYP3A y 2B6, también puede inhibir este sistema. La nevirapina fue capaz de inhibir in vitro la 10-hidroxilación de (R)-warfarina (CYP3A). El Ki estimado para la inhibición de CYP3A fue de 270 uM, una concentración improbable que se alcance en pacientes, ya que el rango terapéutico es menor de 25 uM. Por lo tanto, la nevirapina puede tener un efecto inhibitorio mínimo sobre otros sustratos de CYP3A. La nevirapina no parece afectar las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de otros sistemas de enzimas P450, como 1^a2, 2D6, 2^a6, 2E1, 2C9 o 2C19.

En la Tabla 1, la mayoría de los datos de interacciones se presentan como cambios porcentuales (media geométrica), con un intervalo de predicción del 95% (IP 95%). Se resumen los efectos de la nevirapina sobre la AUC, C_{max} y C_{min} de los fármacos administrados conjuntamente.

Se espera que los resultados de los estudios de interacción farmacológica con VIRAMUNE de liberación inmediata, se apliquen también a VIRAMUNE XR®.

Tabla 1. Interacciones medicamentosas establecidas y potenciales en pacientes HIV-1 positivos

Drogas por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
Antiinfecciosos		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)	Didanosina AUC ↔ Didanosina C _{max} ↔ Didanosina C _{min} §	Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con didanosina
Lamivudina 150mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día)	Ningún cambio en el aclaramiento aparente de lamivudina y en el volumen de distribución, lo que sugiere que no hay efecto de inducción de la nevirapina sobre el aclaramiento de la lamivudina.	Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con lamivudina
Estavudina:	Estavudina AUC ↔	Establecida. No se requiere

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FERRÚ
Directora Técnica M.N. 14356



<p>30/40mg dos veces al día, (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Estavudina C_{max} ↔ Estavudina C_{min} § Nevirapina: comparado con los controles históricos, los niveles aparecen sin cambios</p>	<p>ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con estavudina</p>
<p>Tenofovir (NVP 200 mg una vez al día)</p>	<p>Los niveles de Tenofovir permanecen sin cambios. No tiene efecto sobre los niveles de nevirapina.</p>	<p>Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tenofovir</p>
<p>Zalcitabina 0.125-0.25 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Zalcitabina AUC ↔ Zalcitabina C_{max} ↔ Zalcitabina C_{min} §</p>	<p>Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con zalcitabina</p>
<p>Zidovudina 100-200 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Zidovudina AUC ↓28 (↓40 a ↓4) Zidovudina C_{max} ↓30 (↓51 a ↑14) Zidovudina C_{min} §</p>	<p>Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con zidovudina</p>
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 400 mg una vez al día x 14 días)</p>	<p>Efavirenz AUC ↓28 (↓34 a ↓14)^a Efavirenz C_{max} ↓12 (↓23 a ↑1)^a Efavirenz C_{min} ↓32 (↓35 a ↓19)^a</p>	<p>Establecida. No se recomienda la administración concomitante de nevirapina y efavirenz debido a la combinación ha sido asociada con un aumento en las reacciones adversas y ninguna mejoría en cuanto a la eficacia.</p>



197423 ORIGINAL



<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100mg una vez al día (NVP 200 mg dos veces al día)</p>	<p><u>Atazanavir 300/100mg:</u> Atazanavir AUC ↓42 (↓52 a ↓29)^a Atazanavir C_{max} ↓28 (↓40 a ↓14)^a Atazanavir C_{min} ↓72 (↓80 a ↓60)^a</p> <p><u>Atazanavir 400/100mg</u> Atazanavir AUC ↓19 (↓35 a ↑2)^a Atazanavir C_{max} ↑2 (↓15 a ↑24) Atazanavir C_{min} ↓59 (↓73 a ↓40)^a (en comparación 300/100mg sin nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑25 (↑17 a ↑34)^a Nevirapina C_{max} ↑17 (↑9 a ↑25)^a Nevirapina C_{min} ↑32 (↑22 a ↑43)^a</p>	<p>Establecida. No co-administrar en combinación con VIRAMUNE®, debido a que la nevirapina disminuye sustancialmente la exposición a atazanavir.</p>
<p>Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día)</p>	<p>Darunavir AUC ↑24 (↓3 a ↑57) Darunavir C_{max} ↑40 (↑14 a ↑73) Darunavir C_{min} ↑2 (↓21 a ↑32)</p> <p>Nevirapina AUC ↑27 Nevirapina C_{min} ↑47</p>	<p>Establecida. Darunavir/ritonavir incrementa las concentraciones plasmáticas de nevirapina como resultado de la inhibición de la enzima CYP3A4. Dado que esta diferencia no es considerada como clínicamente relevante, la combinación de darunavir co-administrado con 100mg de ritonavir y VIRAMUNE® puede ser utilizada sin ajuste de dosis.</p>
<p>Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día)</p>	<p>Amprenavir AUC ↓33 (↓45 a ↓20)^a Amprenavir C_{max} ↓25 (↓37 a ↓10)^a Amprenavir C_{min} ↓35 (↓50 a ↓15)^a</p>	<p>Establecida. VIRAMUNE® no debe administrarse con fosamprenavir.</p>

4

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA E. URÚ
Directora Técnica M.N. 14556



Boehringer
Ingelheim



día)	Nevirapina AUC: $\uparrow 29$ ($\uparrow 19$ a $\uparrow 40$) ^a Nevirapina C _{max} : $\uparrow 25$ ($\uparrow 14$ a $\uparrow 37$) ^a Nevirapina C _{min} : $\uparrow 34$ ($\uparrow 21$ a $\uparrow 49$) ^a	
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día)	Amprenavir AUC: $\downarrow 11$ ($\downarrow 23$ a $\uparrow 3$) ^a Amprenavir C _{max} \leftrightarrow Amprenavir C _{min} $\downarrow 19$ ($\downarrow 32$ a $\downarrow 4$) ^a Nevirapina AUC $\uparrow 14$ ($\uparrow 5$ a $\uparrow 24$) ^a Nevirapina C _{max} $\uparrow 13$ ($\uparrow 3$ a $\uparrow 24$) ^a Nevirapina C _{min} $\uparrow 22$ ($\uparrow 10$ a $\uparrow 35$) ^a	Establecida. No se requieren ajustes de dosis cuando VIRAMUNE® es co- administrado con 700/100mg de fosamprenavir/ritonavir dos veces al día.
Indinavir 800 mg cada 8 horas (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)	Indinavir AUC $\downarrow 31$ ($\downarrow 39$ a $\downarrow 22$) Indinavir C _{max} $\downarrow 15$ ($\downarrow 24$ a $\downarrow 4$) Indinavir C _{min} $\downarrow 44$ ($\downarrow 53$ a $\downarrow 33$) No fueron hallados cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	Establecida. Las dosis adecuadas para esta combinación no han sido establecidas, pero puede ser necesario un aumento en la dosis de indinavir.
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día)	<u>En adultos HIV positivo:</u> Lopinavir AUC $\downarrow 27$ ($\downarrow 47$ a $\downarrow 2$) Lopinavir C _{max} $\downarrow 19$ ($\downarrow 38$ a $\uparrow 15$) Lopinavir C _{min} $\downarrow 51$ ($\downarrow 72$ a $\downarrow 26$)	Establecida: Lopinavir/ritonavir 400/100 en comprimidos puede utilizarse dos veces al día junto con nevirapina, sin ajuste de dosis en pacientes no tratados anteriormente con antiretrovirales. Puede considerarse aumento de dosis de Lopinavir/ritonavir a 600/150 mg (3 comprimidos) dos veces al día, cuando se utiliza en combinación con nevirapina en pacientes con experiencia en el tratamiento

Farm. Marisa A. Obarcione
APODERADO

Farm. ROMINA M. GRU
Directora Técnica M.N. 14556



74
193 ORIGINAL



		<p>en los que hay una sospecha clínica de disminución de la susceptibilidad a lopinavir (por el historial de tratamiento o evidencia de laboratorio). Se recomienda un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir solución oral a 533/133 mg dos veces al día con los alimentos en combinación con nevirapina.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² dos veces al día (NVP 7 mg/kg o 4 mg/kg una vez al día x 2 semanas; dos veces al día x 1 semana)</p>	<p><u>Pacientes pediátricos:</u> Los resultados de un estudio farmacocinético fueron consistentes con los hallazgos en adultos: Lopinavir AUC ↓22 (↓44 a ↑19)^a Lopinavir C_{max} ↓14 (↓36 a ↑16)^a Lopinavir C_{min} ↓55 (↓75 a ↓19)^a</p>	<p>Establecida. En niños de 6 meses a 12 años, debe considerarse la posibilidad de aumentar de lopinavir/ritonavir a 13/3,25 mg/kg para los 7 a <15 kg; 11/2.75mg/kg para los de 15 a 45 kg, y hasta una dosis máxima de 533/133 mg para los > 45 kg, dos veces por día, cuando se utiliza en combinación con nevirapina, particularmente para pacientes en los que se sospecha susceptibilidad reducida a lopinavir/ritonavir.</p>
<p>Nelfinavir 750 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Nelfinavir AUC: ↔ Nelfinavir C_{max} ↔ Nelfinavir C_{min} ↓32 (↓50 a ↑5) Metabolito M8 del nelfinavir:</p>	<p>Establecida. No se ha establecido la dosis apropiada para nelfinavir en combinación con nevirapina con respecto a la seguridad y eficacia.</p>



Boehringer
Ingelheim

ORIGINAL



	<p>AUC ↓62 (↓70 a ↓53) C_{max} ↓59 (↓68 a ↓48) C_{min} ↓66 (↓74 a ↓55)</p>	
<p>Ritonavir 600 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>La co-administración no conduce a cambios clínicamente relevantes en ritonavir o los niveles plasmáticos de nevirapina. Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C_{max} ↔ Ritonavir C_{min} ↔</p>	<p>Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con ritonavir.</p>
<p>Saquinavir 600 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 21 días)</p>	<p>Saquinavir AUC ↓38 (↓47 a ↓11)^a Saquinavir C_{max} ↓32 (↓44 a ↓6)^a Saquinavir C_{min} §</p>	<p>Establecida. VIRAMUNE® no debe administrarse con saquinavir si no es co-administrado con ritonavir</p>
<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>La escasez de datos disponibles con saquinavir en cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugiere ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.</p>	<p>Establecida. No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de VIRAMUNE® y saquinavir co-administrado con ritonavir, con respecto a la seguridad y eficacia.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día)</p>	<p>No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa. La limitada información disponible de un estudio de fase IIa en pacientes infectados con HIV ha mostrado una disminución del 20% en la C_{min} de tipranavir, clínicamente no</p>	<p>Potencial. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tipranavir co-administrado con ritonavir</p>

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

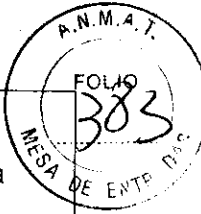
Farm. ROMINA P. PIRU
Directora Técnica M.N. 14556



	significativa. Se espera que haya una interacción no significativa entre nevirapina y tripanavir co-administrado con bajas dosis de ritonavir.	
Enfuvirtida	No se espera una interacción de importancia clínica entre enfuvirtida administrada concomitantemente con medicamentos metabolizados por la enzima CYP450.	Potencial. Debido a la vía metabólica de la enfuvirtida, no se espera una interacción. Por lo tanto no es necesario un ajuste de dosis cuando se co-administra enfuvirtida con VIRAMUNE®.
Maraviroc 300 mg una sola dosis (Nevirapina 200 mg dos veces al día)	Maraviroc AUC ↑1(↓35 a ↑55) Maraviroc C _{max} ↑ 54(↓6 a ↑51) Maraviroc C _{min} ↔ En comparación con controles históricos Las concentraciones de nevirapina no se midieron, no se espera efecto.	Potencial. La comparación con controles históricos sugiere que puede co-administrarse VIRAMUNE® con maraviroc (300 mg dos veces al día) sin ajuste de dosis.
Raltegravir	No hay información clínica disponible.	Potencial. Debido a la vía metabólica de raltegravir no se espera interacción. Por lo tanto, se recomienda no realizar ajustes de dosis cuando se co-administra raltegravir con VIRAMUNE®.
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Claritromicina AUC ↓31 (↓38 a ↓24)	Establecida. La exposición a claritromicina fue reducida



<p>(NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Clarithromicina C_{max} ↓23 (↓38 a ↓14) Clarithromicina C_{min} ↓56 (↓70 a ↓36) Metabolito 14-OH de claritromicina AUC ↓42 (↑16 a ↑73) Metabolito 14-OH de claritromicina C_{max} ↓47 (↑21 a ↑80) Metabolito 14-OH de claritromicina C_{min} ↔</p>	<p>significativamente por la nevirapina; sin embargo las concentraciones de metabolitos 14-OH se incrementaron. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo intracelular de <i>Micobacterium avium</i>, la actividad general frente al patógeno puede ser alterada. Debe considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina.</p>
<p>Rifabutina 150 o 300 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Rifabutina AUC ↑17 (↓2 a ↑40) Rifabutina C_{max} ↑28 (↑9 a ↑51) Metabolito 25-O-desacetil rifabutina AUC ↑24 (↓16 a ↑84) Metabolito 25-O-desacetil rifabutina C_{max} ↑29 (↓2 a ↑68). Metabolito 25-O-desacetil rifabutina C_{min} ↑22 (↓14 a ↑74).</p>	<p>Establecida. Las concentraciones de rifabutina y sus metabolitos se incrementaron moderadamente. Sin embargo debido a la variabilidad interindividual alta, algunos pacientes pueden experimentar un gran incremento a la exposición de rifabutina y puede incrementar el riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, se debe actuar con precaución en caso de administración concomitante.</p>
<p>Rifampicina 600 mg una</p>	<p>Rifampicina AUC ↑11 (↓4 a ↑28)</p>	<p>Establecida. VIRAMUNE® y</p>



<p>vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Rifampicina C_{max} ↔ Rifampicina C_{min} §</p> <p>La administración de rifampicina tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la nevirapina, disminuyendo la AUC y la C_{max} en más del 50% de los pacientes.</p>	<p>rifampicina no deben ser usados en combinación, ya que la disminución de la concentración plasmática de la nevirapina puede reducir su eficacia. Los médicos que necesiten tratar pacientes co-infectados con tuberculosis y utilizando VIRAMUNE®, pueden considerar usar rifabutina en su lugar.</p>
<p>Fluconazol 200 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Fluconazol AUC ↔ Fluconazol C_{max} ↔ Fluconazol C_{min} ↔</p> <p>Exposición a nevirapina: ↑100% comparado con la información histórica cuando nevirapina fue administrada sola.</p>	<p>Establecida. Debido al riesgo de aumento a la exposición a VIRAMUNE®, se debe tener precaución en la administración concomitantemente y los pacientes deben ser estrechamente controlados en cuanto a eventos adversos asociados a la nevirapina.</p>
<p>Itraconazol 200 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día)</p>	<p>Itraconazol AUC ↓61 Itraconazol C_{max} ↓38 Itraconazol C_{min} ↓87</p> <p>No hubo diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.</p>	<p>Potencial. Las concentraciones plasmáticas de algunos azoles antifúngicos pueden disminuir. La nevirapina y el itraconazol no deben administrarse concomitantemente debido a una posible disminución en las concentraciones plasmáticas de itraconazol.</p>



<p>Ketoconazol 400 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>Ketoconazol AUC ↓72 (↓80 a ↓60) Ketoconazol C_{max} ↓44 (↓58 a ↓27) ketoconazol C_{min} § Niveles plasmáticos de nevirapina: ↑15-28% comparados con el control histórico.</p>	<p>Establecida. Ketoconazol y VIRAMUNE® no deben ser administrados concomitantemente, porque la disminución en las concentraciones plasmáticas del ketoconazol puede reducir su eficacia.</p>
<p>Antiácidos</p>		
<p>Cimetidina</p>	<p>Nevirapine C_{min} ↑ 7</p>	<p>Potencial. La escasez de datos disponibles no sugiere ajustes de dosis cuando Cimetidina es co-administrada con VIRAMUNE®.</p>
<p>Antitrombóticos</p>		
<p>Warfarina</p>	<p>La interacción entre la nevirapina y el agente antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad de producirse tanto incrementos como disminuciones en el tiempo de coagulación cuando se usan concomitantemente.</p>	<p>Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar. Efecto potencial sobre la anticoagulación. Se recomienda el monitoreo de los niveles de anticoagulación.</p>
<p>Anticonceptivos</p>		
<p>Acetato de medroxiprogesterona de depósito (MPA depot) 150 mg cada 3 meses (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p>	<p>MPA depot AUC ↔ MPA depot C_{max} ↔ MPA depot C_{min} ↔</p>	<p>Establecida. No es necesario ajustar la dosis cuando MPA depot y VIRAMUNE® son co-administrados. La co-administración con VIRAMUNE® no modificó los efectos inhibitorios de la ovulación de MPA depot.</p>

Farm. Mariela A. Carcione
A. PUERGERADO

Farm. ROMINA FERRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



días)		
Etinil estradiol (EE) 0.035 mg y	EE AUC ↓20 (↓33 a ↓3) EE C _{max} ↔ EE C _{min} §	Establecida. No deben usarse anticonceptivos orales y otros métodos hormonales de control de la natalidad como único método anticonceptivo en mujeres que toman VIRAMUNE [®] , ya que la nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Se recomienda un método de anticoncepción adicional o alternativo.
Noretindrona (NET) 1.0 mg (dosis única)	NET AUC ↓19 (↓30 a ↓7) NET C _{max} ↓16 (↓27 a ↓3) NET C _{min} §	
Metadona (dosis individualizada por paciente) (NVP 200 mg una vez al día por 14 días seguido de 200 mg c/12 horas por 7 días)	Metadona AUC ↓65 (↓82 a ↓32) NET C _{max} ↓50 (↓67 a ↓25)	Establecida. En un estudio farmacocinético controlado de 9 sujetos que recibían metadona a quienes se les administró nevirapina, los niveles de metadona se redujeron, por aumentar tres veces el aclaramiento de la metadona, lo que resultó en síntomas de abstinencia que requirieron ajustes de dosis en segmentos de 10 mg en 7 de 9 sujetos. Pueden ser necesarias mayores dosis para prevenir los síntomas de la abstinencia a opiáceos. La metadona no tuvo



		ningún efecto sobre el aclaramiento de nevirapina. Los pacientes mantenidos con metadona que comienzan tratamiento con VIRAMUNE® deben ser monitoreados para detectar síndrome de retiro y se debe ajustar la dosis de metadona en forma concomitante.
Hierba de San Juan	Los niveles séricos de nevirapina pueden reducirse por el uso concomitante de la preparación herbaria Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto se debe a la inducción de enzimas de metabolismo de drogas y/o proteínas transportadoras por la Hierba de San Juan	Establecida. Las preparaciones herbarias que contienen Hierba de San Juan no deben ser combinadas con VIRAMUNE®. Si el paciente ya está tomando hierba de San Juan controlar la nevirapina y si fuera posible los niveles de virus e interrumpir la Hierba de San Juan. Se podrán incrementar los niveles de nevirapina al interrumpir la Hierba de San Juan. La dosis de VIRAMUNE® puede requerir ajustes. El efecto inductor puede persistir por al menos 2 semanas luego de interrumpido el tratamiento con Hierba de San Juan
Antiarrítmicos		
Amiodarona, Disopiramida, lidocaína		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina, clonazepan, etosuccimida		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.



Bloqueantes de canales de sodio		
Diltiazem, nifedipina, verapamilo		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.
Quimioterapia contra el cáncer		
Ciclofosfamida		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.
Alcaloides del ergot		
Ergotamina		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.
Agentes de motilidad		
Cisapride		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.
Agonistas opiáceos		
Fentanilo		Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.

§ = C_{min} por debajo del nivel detectable

↑ = Incremento, ↓ = Disminución, ↔ = Sin efecto

^a datos que se presentan con una media geométrica de 90%, intervalo de predicción (90% IP).

La administración concomitante de la Hierba de San Juan con inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa (INNTR), incluyendo la nevirapina, se espera que disminuya sustancialmente las concentraciones de INNTR y puede resultar en niveles sub-óptimos de nevirapina y llevar a la pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la nevirapina o la clase de los INNTR.

Los alimentos, los antiácidos o los medicamentos formulados con un agente *buffer* alcalino no influyen en la absorción de VIRAMUNE XR[®].

En mujeres en tratamiento con VIRAMUNE XR[®], no deben utilizarse anticonceptivos orales ni otros tratamientos hormonales de control de la natalidad como único método de anticoncepción, ya que la nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Además, cuando se utilice terapia hormonal postmenopáusica durante la administración de VIRAMUNE XR[®], debe monitorizarse su efecto terapéutico.

Farm. Marisa Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA TORRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



Otra información:

Los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona, rifabutina, rifampicina y trimetoprima / sulfametoxazol. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina. No se han realizado estudios clínicos.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de VIRAMUNE XR® en pacientes pediátricos, no ha sido establecida. Por favor, consultar la información de prescripción completa para VIRAMUNE de liberación inmediata de comprimidos de 200 mg, VIRAMUNE suspensión oral, para la dosificación y administración de nevirapina en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de VIRAMUNE XR® no incluyeron número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si las personas de edad avanzada, responden de manera diferente que las más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, o grave, no hubo cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina. Si bien la nevirapina es extensamente metabolizada en el hígado y sus metabolitos son eliminados por el riñón. Los metabolitos de nevirapina pueden acumularse en pacientes que reciben diálisis, sin embargo la importancia clínica de esta acumulación es desconocida. No se requieren ajustes en la dosificación de la nevirapina en pacientes con clearance de creatinina mayor o igual a 20 ml/min. En pacientes con hemodiálisis crónica, se indica una dosis adicional de VIRAMUNE de liberación inmediata de comprimidos de 200 mg después de cada tratamiento de diálisis.

VIRAMUNE XR® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

Nevirapina es extensamente metabolizada en el hígado. Dado que puede observarse aumento de los niveles y acumulación de nevirapina en pacientes con enfermedad hepática seria, no administrar nevirapina a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Plugh Clase B o C, respectivamente). VIRAMUNE XR® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de nevirapina en ratones y ratas. Los ratones recibieron 0,50,375 hasta 750 mg/kg/día durante dos años. Se detectó un incremento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en todas las dosis en machos y en las dosis más altas en las hembras. En estudios de ratas, la dosis de nevirapina se incrementó en 0,3,5,17.5 hasta 35

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA L. CERÚ
Directora Técnica M.N. 14556



mg/kg/día durante dos años. Se detectó un incremento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en todas las dosis en machos y en las dosis más altas en las hembras. La exposición sistémica (basada en la AUCs) en todas las dosis de los dos estudios en animales fue menor que la medida en seres humanos a la dosis de 200 mg, dos veces al día de VIRAMUNE de liberación inmediata. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogénico. Sin embargo, en estudios de toxicología genética, la nevirapina no mostró evidencia mutagénica o clastogénica en una serie de ensayos "in vitro" e "in vivo", incluyendo ensayos microbianos de mutación genética (Ames: cepas de Salmonella y E. Coli), ensayos de mutación genética de células de mamíferos (CHO/HGPRT), ensayos citogenéticos usando células de ovario de hámster chino y un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón luego de la administración oral. Dada la ausencia de actividad genotóxica de la nevirapina, se desconoce la relevancia para los seres humanos de las neoplasias hepatocelulares en ratones y ratas tratadas con nevirapina. En estudios de toxicología reproductiva se observó evidencia de fertilidad deteriorada en ratas hembra a dosis que proporcionan exposición sistémica, basado en datos de área bajo la curva (AUC), equivalente a la proporcionada con la dosis clínica recomendada de VIRAMUNE®.

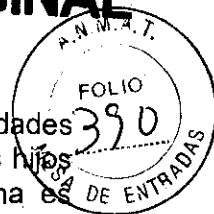
Los estudios en animales han demostrado que la nevirapina se distribuye ampliamente a casi todos los tejidos y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Embarazo y Lactancia:

Efectos teratogénicos y Categoría Embarazo B

No se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción efectuados con ratas y conejas preñadas a las cuales se les administró nevirapina. En ratas se observó una disminución del peso de las crías cuando se administraron dosis que proveen una exposición sistémica de aproximadamente un 50% más elevada, basado en el AUC de las dosis recomendadas para el uso clínico en humanos. Los niveles de dosis maternos y de desarrollo que corresponden a efecto no observable en ratas y conejas respectivamente produjeron exposiciones sistémicas aproximadamente equivalentes a o aproximadamente 50% más altas que las dosis vistas en la dosis diaria recomendada en humanos, basadas en el área bajo la curva (AUC). No se han efectuado adecuados estudios controlados en mujeres embarazadas. El Registro Antirretroviral en el Embarazo, de los EEUU, que ha seguido los resultados de embarazo desde enero de 1989, sugiere que no hay ninguna señal evidente de defectos de nacimiento relacionados con VIRAMUNE®. La prevalencia de defectos de nacimiento después de la exposición a nevirapina en cualquier trimestre es comparable a la prevalencia observada en la población general. Se han informado eventos hepáticos graves, incluso fatales, en mujeres embarazadas que reciben terapia crónica con nevirapina como parte del tratamiento combinado para la infección del HIV-1. Independientemente del estado del embarazo, las mujeres con recuentos celulares CD4+ superiores a 250 células/mm³, no deben iniciar el uso de nevirapina a menos que el beneficio supere al riesgo. No está claro si el embarazo aumenta el riesgo observado en mujeres no embarazadas.

VIRAMUNE XR® debe utilizarse durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.



Mujeres en periodo de lactancia: Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el HIV no alimenten del seno materno a sus hijos con el objetivo de evitar el riesgo de la transmisión postnatal del HIV. La nevirapina es excretada en la leche materna.

Los resultados de dos estudios de farmacocinética (ACTG 250 y HIVNET 006) mostraron que la nevirapina cruza rápidamente la placenta y es encontrada en la leche materna. En el estudio ACTG 250, las muestras de leche materna recolectadas en 3 de 10 pacientes embarazadas infectadas por HIV después de la administración de una dosis única de 100 mg ó 200 mg de nevirapina (con una media de 5.8 horas antes del parto) demostró una media de la proporción de la concentración de la nevirapina en la leche materna con relación al suero materno de 76% (54-104%). Los resultados a partir del estudio HIVNET 006 (n=20) indicaron una media de la proporción de la concentración en la leche materna - concentración plasmática materna del 60.5% (25 - 122%), después de una dosis única de 200 mg de nevirapina.

De forma consistente con las recomendaciones de que las madres infectadas por el HIV no deberán alimentar del seno materno a sus hijos para evitar la transmisión postnatal del HIV, las madres deberán discontinuar la alimentación del seno si están bajo tratamiento con VIRAMUNE XR®, dado el potencial de reacciones adversas serias en los lactantes.

VIRAMUNE XR® no ha sido evaluado en la prevención de la transmisión de HIV-1 de madre a hijo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos adversos no deseables tales como fatiga durante el tratamiento con VIRAMUNE®. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se conduzca un vehículo o se opera algún tipo de maquinaria. Si los pacientes experimentaran fatiga, deberían evitar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas de un fármaco observadas en ellos, no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más graves asociadas a la nevirapina son la hepatitis, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y reacciones de hipersensibilidad. La hepatitis/insuficiencia hepática puede ser aislada o asociada con signos de hipersensibilidad que pueden incluir exantema cutáneo grave o acompañado de fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, o disfunción renal.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA H. CRÚ
Directora Técnica M.N. 14556

La toxicidad clínica de la nevirapina más común es el exantema, que puede ser grave o poner en peligro la vida. El exantema se produce con mayor frecuencia dentro de las primeras semanas de tratamiento. Los exantemas suelen ser de leves a moderados, eritematosos maculopapulares, con o sin prurito, localizados en el tronco, cara y extremidades.

La base de datos de seguridad de los estudios clínicos contiene datos de 800 pacientes tratados con VIRAMUNE XR® , y 654 pacientes tratados con VIRAMUNE® liberación inmediata.

Estudio clínico 1100.1486 (VERxVE)

En este estudio clínico VERxVE los sujetos tratados previamente recibieron una dosis inicial de VIRAMUNE de liberación inmediata de 200 mg, una vez al día, durante 14 días (n=1068), y luego fueron randomizados a recibir VIRAMUNE liberación inmediata 200 mg, dos veces al día (n=506) o VIRAMUNE XR® de 400 mg, una vez al día (n=505). Todos recibieron tenofovir+emtricitabina como tratamiento de base. Los sujetos fueron reclutados con recuentos de CD4+ inferiores a 250 células/mm3 para las mujeres, y menos de 400 células/mm3 para los hombres. Los datos sobre posibles síntomas de eventos hepáticos se recogieron de manera prospectiva en este ensayo. Los datos de seguridad incluyen todas las visitas de los pacientes hasta el momento de la terminación del último paciente de la valoración primaria a la semana 48 en el estudio clínico (período de observación media de 61 semanas). Después del período inicial, la incidencia de cualquier evento hepático fue de 9% en el grupo de VIRAMUNE liberación inmediata de comprimidos de 200 mg, y del 6% en el grupo VIRAMUNE XR®; la incidencia de eventos hepáticos sintomáticos (anorexia, ictericia, vómitos), fue del 3% y 2%, respectivamente. La incidencia de elevación de ALT/AST grado 3 o 4, fue del 7% en el grupo VIRAMUNE liberación inmediata de comprimidos de 200 mg y del 6% en el grupo VIRAMUNE XR®. En general, se observó una incidencia comparable de los eventos hepáticos sintomáticos entre hombres y mujeres reclutados en VERxVE.

Se determinó exantema grave o con riesgo de vida relacionado a la nevirapina en el 1% de los pacientes durante la fase inicial con VIRAMUNE de liberación inmediata y en el 1% de los pacientes en ambas ramas de tratamiento luego de la randomización. Además se reportaron cinco casos de síndrome de Stevens-Johnson en el estudio, de los cuales, todo se produjeron dentro de los primeros 30 días de tratamiento con nevirapina.

Ninguna reacción de grado 2 o superiores se consideran relacionadas con el tratamiento por parte del investigador ocurridas en más del 2% de los pacientes durante los primeros 14 días con VIRAMUNE de liberación inmediata (200 mg una vez al día), con la excepción de exantema que se produjo en el 4% de los sujetos. Las reacciones adversas de por lo menos intensidad moderada (Grado 2 o superior), y consideradas relacionadas por el investigador en por lo menos el 2% de los pacientes no tratados previamente, que recibieron VIRAMUNE de liberación inmediata o VIRAMUNE XR®, después de la randomización en el estudio VERxVE se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones Adversas de por lo menos intensidad moderada (Grado 2 superior) en el 2%¹ o más de los pacientes (Estudio VERxVE²)

Reacción medicamentosa (%)	adversa	Viramune inmediata N=506	liberación	VIRAMUNE XR® N=505
Exantema³		3%		3%
Hepatitis⁴		3%		2%

¹. Incluye reacciones adversas medicamentosas consideradas por el investigador como posible, probable, o definitivamente relacionadas con el fármaco.

². Período de observación medio de 61 semanas.

³. Exantema incluye los términos exantema, exantema maculopapular, eritema nodoso, eritematoso o papular, reacción cutánea, síndrome Stevens-Johnson, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y dermatitis alérgica.

⁴. Hepatitis clínica incluye los términos hepatitis, hepatotoxicidad, hepatitis aguda, trastorno hepático, hepatitis tóxica, insuficiencia hepática, ictericia.

Anormalidades de laboratorio

Se observaron anomalías en pruebas de enzimas hepáticas (AST, ALT), en sujetos administrados con VIRAMUNE XR®. Las elevaciones asintomáticas en CGT se presentan frecuentemente, pero no son una contraindicación para continuar el tratamiento con nevirapina en ausencia de elevaciones de otras pruebas de enzimas hepáticas. En la Tabla 3, se ilustra anomalías de laboratorios seleccionadas que se produjeron en el estudio VERxVE.

Tabla 3. Anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, que representan un empeoramiento del estado basal observadas en por lo menos 1% de los pacientes en ambas ramas de tratamiento del estudio VERxVE

Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	VIRAMUNE de liberación inmediata N=506 (%)	VIRAMUNE XR® N=505 (%)
Química			
SGPT/ALT (u/l)			
Grado 2	2.6-5 x ULN	52(10)	44(9)
Grado 3	5.1-10 x ULN	18(4)	14(3)
Grado 4	>10 x ULN	18(4)	10(2)
SGOT/AST (u/l)			
Grado 2	2.6-5 x ULN	43(9)	31(6)
Grado 3	5.1-10 x ULN	11(2)	13(3)
Grado 4	>10 x ULN	10(2)	7(1)
Bilirrubina total (mg/dl)			
Grado 2	1.6-2.5 x ULN	2(<1)	4(1)
Grado 3	2.6-5 x ULN	3(1)	3(1)



Grado 4	>5 x ULN	1(<1)	5(1)
Fosfatasa alcalina (u/l)			
Grado 2	2.6-5 x ULN	18(4)	11(2)
Grado 3	5.1-10 x ULN	1(<1)	4(1)
Grado 4	>10 x ULN	0	0
Hematología			
Neutrófilos			
Grado 2	750-999/mm ³	33(7)	22(4)
Grado 3	500-749/mm ³	13(3)	8(2)
Grado 4	<500/mm ³	3(1)	2(<1)
Lípidos			
LDL (mg/dl)			
Grado 2	160-190	66(13)	66(13)
Grado 3	>190	21(4)	20(4)
Colesterol (mg/dl)			
Grado 2	240-300	81(16)	83(16)
Grado 3	>300	14(4)	9(2)
Triglicéridos (mg/dl)			
Grado 2	500-750	10(2)	15(3)
Grado 3	751-1200	9(2)	4(1)
Grado 4	>1200	1(<1)	2(<1)

Estudio clínico 1100.1526 (TRANxITION)

Los sujetos tratados con 200 mg de VIRAMUNE de liberación inmediata dos veces al día durante por lo menos 18 semanas en el estudio 1100.1526 (TRANxITION), fueron randomizados a recibir 400 mg de VIRAMUNE XR® una vez al día (n=295), o permanecer en el tratamiento de VIRAMUNE de liberación inmediata (n=148). No se presentaron reacciones adversas de Grado 2 o superior, y consideradas como relacionadas con el tratamiento por parte del investigador principal que ocurrieran en más del 1% de los pacientes, en el análisis de 24 semanas.

No se ha reportado reacciones adversas nuevas para VIRAMUNE XR® que no hayan sido reportadas previamente identificadas para VIRAMUNE® comprimidos de 200 mg y suspensión oral.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la post-aprobación y durante la comercialización de VIRAMUNE® de liberación inmediata. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable, su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA P. CRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



Organismo en general: fiebre, somnolencia, abstinencia al fármaco, redistribución/acumulación de grasa corporal.

Gastrointestinales: vómitos.

Hepáticas y biliares: ictericia, hepatitis fulminante y colestática, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Hematológicas: anemia, eosinofilia, neutropenia.

Musculoesqueléticas: artralgia, rabdomiólisis asociada con reacciones cutáneas y/o hepáticas.

Neurológicas: parestesia.

Piel y faneras: reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, angioedema, erupciones ampollares, estomatitis ulcerativa y urticaria. Además síndrome de hipersensibilidad y reacciones de hipersensibilidad con erupción cutánea asociado con hallazgos constitucionales como fiebre, formación de ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, artralgia, mialgia, malestar general, fatiga o alteraciones hepáticas significativas. Se han informado además hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y/o disfunción renal.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se conoce un antídoto para la sobredosificación con VIRAMUNE XR®. Se han descrito casos de sobredosificación con VIRAMUNE® de liberación inmediata, a dosis entre 800 y 6000 mg por día, durante un periodo de hasta 15 días. Los pacientes presentaron edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltrado pulmonar, rash, vértigo, vómitos y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron al interrumpir la administración de VIRAMUNE® de liberación inmediata.

En Argentina: "Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿Qué contiene VIRAMUNE XR®?

El principio activo es nevirapina.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 400 mg de nevirapina.

¿Qué es y para que se utiliza?

VIRAMUNE XR® pertenece a un grupo de medicamentos denominados antirretrovirales, que se utilizan en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La infección por VIH se transmite por contacto con la sangre afectada o por contacto sexual con un individuo infectado.

VIRAMUNE XR® pertenece al grupo de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; actúa contra la infección VIH-1 disminuyendo la cantidad de virus en sangre.

VIRAMUNE XR® se utiliza en combinación con otros antirretrovirales. Su médico le indicará que medicamentos con adecuados para usted.

Farm. María A. Carcione
 APROBADO

Farm. ROMINA PERÚ
 Directora Técnica I.N. 14556



NO tome VIRAMUNE XR®:

- si es alérgico a la nevirapina o a cualquiera de los demás componentes de VIRAMUNE XR®
- si ha padecido previamente inflamación del hígado (hepatitis), erupción cutánea severa o daño del hígado, durante el tratamiento con VIRAMUNE XR®
- si padece enfermedad hepática permanente o cambios en la función hepática
- si actualmente está tomando rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis)
- si está utilizando productos que contengan Hipérico o Hierba de San Juan (Hipericum Perforatum), pues podría interrumpir el funcionamiento adecuado de VIRAMUNE XR®.

Tenga especial cuidado con VIRAMUNE XR®:

Durante las primeras 18 semanas de tratamiento con VIRAMUNE XR® debe vigilar la aparición de reacciones hepáticas o cutáneas ya que pueden volverse severas e incluso suponer un riesgo para la vida.

Si experimenta erupción severa en la piel o hipersensibilidad (reacciones alérgicas que pueden aparecer en forma de erupción) junto con:

- fiebre,
- formación de vesículas,
- aftas en la boca,,
- inflamación ocular,
- hinchazón facial,
- hinchazón general,
- dificultad para respirar,
- dolor muscular o articular,
- malestar general,
- y/o dolor abdominal

DEBE DEJAR DE TOMAR VIRAMUNE XR® Y PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE, ya que estas reacciones pueden suponer un riesgo para la vida o producir la muerte.

Si alguna vez experimenta sólo síntomas de erupción leve sin ninguna otra reacción, informe a su médico inmediatamente, quien le indicará si debe dejar de tomar VIRAMUNE XR®.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA M. CRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



Si experimenta síntomas que sugieran un daño en el hígado, tales como:

- pérdida de apetito,
- náuseas,
- vómitos,
- coloración amarilla de la piel (ictericia) y/o,
- dolor abdominal

debe dejar de tomar VIRAMUNE XR® y debe contactar con su médico INMEDIATAMENTE.

Si desarrolla reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad severas mientras está tomando VIRAMUNE XR®. NO VUELVA A TOMAR VIRAMUNE XR® sin antes haber consultado a su médico.

Debe tomar su dosis de VIRAMUNE XR® tal y como le ha indicado su médico. Esto es especialmente importante durante los primeros 14 días de tratamiento.

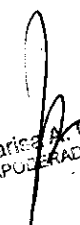
Presentan mayor riesgo de desarrollar problemas en el hígado:

- las mujeres
- los infectados de hepatitis B y/o C
- los que tienen anomalías en las pruebas de función hepática
- los que poseen mayor recuento de células CD4 al principio del tratamiento con VIRAMUNE XR® (referencia: mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

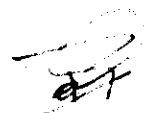
En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infección oportunista (enfermedad definitoria de SIDA) pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente hasta ese momento. Si usted observa cualquier síntoma de infección, consulte a su médico inmediatamente.

Problemas óseos: En algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado puede producirse la muerte de tejido óseo (osteonecrosis). Algunos factores de riesgo para que eso suceda son: la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso concomitante de corticosteroides, el consumo de alcohol, la debilidad severa del sistema inmune y el índice de masa corporal elevado.

Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.



Farm. María A. Carcione
APODERADO



Farm. ROMBALDO G. G. G.
Directora Técnica M.N. 14556



VIRAMUNE XR® no cura la infección por HIV y usted puede seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por HIV. Es importante por lo tanto la supervisión de su médico mientras toma VIRAMUNE XR®.

A pesar de estar tomando medicamentos anti-HIV, usted puede transmitir la enfermedad por VIH a otras personas por contacto sexual o por contacto con sangre infectada.

Tratamientos medicamentosos simultáneos:

Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.

Es especialmente importante que informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente:

- rifampicina (para el tratamiento de la tuberculosis)
- rifabutina (para el tratamiento de la tuberculosis)
- cimetidina (para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los ácidos del estómago)
- antibióticos macrólidos (por.ej. claritromicina) (para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- fluconazol (para el tratamiento de infecciones por hongos)
- ketoconazol (para el tratamiento de infecciones por hongos)
- itraconazol (para el tratamiento de infecciones por hongos)
- warfarina (para reducir la formación de coágulos en sangre)
- anticonceptivos hormonales
- indinavir, lopinavir/ritonavir, efavirenz (o cualquier otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)

Si está siendo sometido a diálisis, su médico puede considerar la necesidad del ajuste de la dosis de VIRAMUNE XR® ya que éste puede ser parcialmente eliminado de la sangre mediante la diálisis.

Toma de VIRAMUNE XR® con los alimentos y bebidas

No existen restricciones para la toma de VIRAMUNE XR® con los alimentos y bebidas.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Debe interrumpir el periodo de lactancia si está tomando VIRAMUNE XR®.

Conducción y uso de máquinas

No existen estudios específicos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.



Información importante sobre alguno de los componentes de VIRAMUNE XR®

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. La suspensión contiene ciertos azúcares, esto también debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitas.

¿Cómo tomar VIRAMUNE XR®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de VIRAMUNE XR® indicadas por su médico.

VIRAMUNE XR® comprimidos debe tomarse por vía oral. No mastique el comprimido. Si Ud. inicia el tratamiento, se debe comenzar con VIRAMUNE® comprimido de 200 mg, una vez al día, durante los primeros 14 días de tratamiento (este período "inicial" ha demostrado reducir la incidencia de erupción cutánea), y luego de 14 días continuar con VIRAMUNE XR®, un comprimido de 400 mg por día. Los pacientes en tratamiento con VIRAMUNE® comprimidos de 200 mg, dos veces al día, en combinación con otras drogas antirretrovirales, pueden ser cambiados a un comprimido de VIRAMUNE XR®, una vez al día, en combinación con otras drogas antirretrovirales, sin interrupción, de un día para el otro.

VIRAMUNE XR® comprimidos debe tomarse siempre en asociación con otros medicamentos antirretrovirales VIH, para cuya administración debe seguir las instrucciones indicadas por su médico.

Si olvidó tomar VIRAMUNE XR®

Procure no omitir ninguna dosis. Si se da cuenta, tome la siguiente dosis a la hora habitual, sin duplicar la dosis.

Si interrumpe el tratamiento con VIRAMUNE XR®

Se ha demostrado que la toma de todas las dosis a las horas pautadas aumenta en gran manera la eficacia de su medicación combinada y reduce el desarrollo de resistencia viral. Por tanto, a menos que su médico le indique la supresión del tratamiento, es importante que mantenga la toma de VIRAMUNE XR® de forma correcta, tal como se ha descrito anteriormente.

Si interrumpe la administración de VIRAMUNE XR® durante más de 7 días, su médico le indicará que comience otra vez con el período "inicial" de 14 días (como se ha descrito anteriormente) antes de volver a la toma de dos dosis diarias.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregúntele a su médico.

Posibles efectos adversos:

Al igual que todos los medicamentos, VIRAMUNE XR® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



Los efectos adversos más importantes de VIRAMUNE XR® son reacciones cutáneas severas y que suponen un riesgo para la vida y daños severos del hígado. Estas reacciones se producen principalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con VIRAMUNE XR®. Este es, por lo tanto, un período importante que requiere la estrecha monitorización de su médico.

Si observa algún síntoma de erupción, informe a su médico inmediatamente.

Cuando la erupción se produce, normalmente es de leve a moderada. Sin embargo, en algunos pacientes aparece una erupción en forma de reacción cutánea vesicular que puede ser severa o suponer un riesgo para la vida (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), habiéndose registrado víctimas mortales. La mayoría de los casos de erupción tanto severa como leve/moderada, se producen durante las primeras seis semanas de tratamiento.

Si la erupción tiene lugar junto con malestar general, **debe interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico.**

Pueden producirse reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Tales reacciones pueden aparecer en forma de anafilaxis (caracterizada por erupción, hinchazón facial, espasmo bronquial o shock), o erupción acompañada de otros efectos adversos como fiebre, formación de vesículas, aftas en la boca, inflamación ocular, hinchazón facial, hinchazón generalizada, dificultad para respirar, dolores musculares o articulares, disminución de los glóbulos blancos (granulocitopenia), malestar general o problemas severos del hígado o los riñones.

Si experimenta erupción y cualquiera de los demás efectos adversos de una reacción de alergia (hipersensibilidad), **comuníquese a su médico inmediatamente**, ya que estas reacciones pueden, potencialmente, suponer un riesgo para la vida.

Se han descrito anomalías de la función hepática con el uso de VIRAMUNE XR®, incluyendo algunos casos de inflamación del hígado (hepatitis), que puede ser repentina e intensa (hepatitis fulminante) y fallo hepático, que han producido víctimas mortales.

Informe a su médico si experimenta síntomas clínicos que sugieran un daño del hígado, como pérdida de apetito, malestar general (náuseas), vómitos, coloración amarilla de la piel (ictericia) o dolor abdominal.

Los efectos adversos descritos a continuación se han presentado en pacientes a los que se administró VIRAMUNE XR®: exantema, disminución de los glóbulos blancos (granulocitopenia), reacciones alérgicas (hipersensibilidad), dolor de cabeza, malestar general (náuseas), vómitos, dolor abdominal, diarrea, inflamación del hígado (hepatitis), dolores musculares (mialgia), fatiga, fiebre, anomalías en las pruebas de función del hígado, disminución de los glóbulos rojos (anemia), coloración amarilla de la piel (ictericia), Síndrome de Stevens Johnson /necrólisis epidérmica tóxica, urticaria (picazón), líquido bajo la piel (edema angioneurótico), dolor articular (artralgia), inflamación del hígado intensa y repentina (hepatitis fulminante), erupción medicamentosa con síntomas sistémicos (erupción medicamentosa con eosinofilia y

Farm. Marisa A. Carcione
 APODERADO

síntomas sistémicos), reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación facial, espasmo bronquial o shock (anafilaxia)

Cuando se ha utilizado VIRAMUNE XR® en asociación con otros agentes antirretrovirales, se han registrado también los siguientes efectos: disminución de glóbulos rojos o plaquetas, inflamación del páncreas, disminución o anomalías en las sensaciones cutáneas.

Estos efectos están generalmente asociados con otros agentes antirretrovirales y pueden producirse cuando VIRAMUNE XR® se usa en asociación con otros agentes; sin embargo, es poco probable que estos efectos se deban al tratamiento con VIRAMUNE XR®.

Uso en niños:

La seguridad y eficacia de VIRAMUNE XR® en pacientes pediátricos, no ha sido establecida. Por favor, consultar la información de prescripción completa para VIRAMUNE de liberación inmediata de comprimidos de 200 mg, VIRAMUNE suspensión oral, para la dosificación y administración de nevirapina en pacientes pediátricos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se conoce un antídoto para la sobredosificación con VIRAMUNE XR®. Se han descrito casos de sobredosificación con VIRAMUNE®, a dosis entre 800 y 6000 mg por día, durante un periodo de hasta 15 días. Los pacientes presentaron edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltrado pulmonar, rash, vértigo, aumento de las transaminasas y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron al interrumpir la administración de VIRAMUNE®.

En Argentina: "Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 30° C. Los envases deben mantenerse bien cerrados.

Suspensión: Agítese suavemente antes de usar. Debe ser usada dentro de los 6 meses de abierto el frasco. No usar después de su fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN:

Comprimidos de liberación prolongada x 30

PROYECTO DE PROSPECTO



197 ORIGINAL
Boehringer
Ingelheim

56



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.798

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Roxane Inc. – 1809 Wilson Road, Columbus, Ohio 43228 – U.S.A.

En Argentina

Importado por: BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.

Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

4

↑

2012 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.
VIRAMUNE XR®

Farm. Marisa A. Cardone
APO. 14556

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556