



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-50479043-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-50479043-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIRAMUNE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL / NEVIRAPINA HEMIHIDRATO (EQUIVALENTE A NEVIRAPINA ANHIDRA 1 g) 1,035 g; aprobado por Certificado N° 45.798.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada VIRAMUNE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL / NEVIRAPINA HEMIHIDRATO (EQUIVALENTE A NEVIRAPINA ANHIDRA 1 g) 1,035 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-06453188-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-06453680-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.798, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-50479043-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.06 14:33:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 14:33:08 -03:00

-----Información al Paciente-----

**VIRAMUNE®
NEVIRAPINA**

Suspensión oral 50 mg/5 ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

Nevirapina hemihidrato 1,035 g (equivalente a nevirapina anhidra 1 g) en un excipiente de carbómero, polisorbato 80, sorbitol al 70 %, sacarosa, metilparahidroxibenzoato, propilparahidroxibenzoato, hidróxido sódico, agua desmineralizada, c.s.

Cada ml contiene 10 mg del principio activo nevirapina (en forma de hemihidrato).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Viramune y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viramune
3. Cómo tomar Viramune
4. Posibles efectos adversos

1. Qué es Viramune y para qué se utiliza

Viramune 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).

El principio activo de este medicamento se llama nevirapina. Nevirapina pertenece a una clase de medicamentos anti-VIH llamados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs). La transcriptasa inversa es un enzima que el VIH necesita para multiplicarse. Nevirapina impide el funcionamiento de la transcriptasa inversa. Impidiendo el funcionamiento de la transcriptasa inversa, Viramune ayuda a controlar la infección por VIH-1.

Viramune está indicado en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de cualquier edad infectados por VIH-1. Debe tomar Viramune junto con otros medicamentos antirretrovirales. Su médico le indicará los medicamentos adecuados para usted.

IF-2024-03729668-APN-DTD#JGM

Si se le ha recetado Viramune a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea "usted" sustitúyalo por "su hijo").

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viramune

No tome Viramune

- si es alérgico a la nevirapina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si ha tomado Viramune con anterioridad y tuvo que interrumpir el tratamiento porque padeció:
 - erupción grave en la piel
 - erupción en la piel con otros síntomas como por ejemplo:
 - fiebre
 - formación de ampollas
 - llagas en la boca
 - inflamación del ojo
 - hinchazón de la cara
 - hinchazón general
 - dificultad para respirar
 - dolor muscular o de las articulaciones
 - malestar general
 - dolor abdominal
 - reacciones de hipersensibilidad (alergia)
 - inflamación del hígado (hepatitis)
- si padece enfermedad grave del hígado
- si ha tenido que interrumpir el tratamiento con Viramune en el pasado debido a cambios en la función de su hígado
- si está utilizando algún medicamento que contenga hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Este producto puede producir que Viramune deje de funcionar adecuadamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Viramune.

Durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Viramune es muy importante que usted y su médico vigilen la aparición de reacciones hepáticas o cutáneas. Estas reacciones pueden llegar a ser graves e incluso suponer un riesgo para la vida. El riesgo de padecer estas reacciones es mayor durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

Si experimenta erupción grave o hipersensibilidad (reacciones alérgicas que pueden aparecer en forma de erupción) junto con otros efectos adversos como

- fiebre,
- formación de ampollas,
- aftas en la boca,
- inflamación del ojo,
- hinchazón de la cara,
- hinchazón general,
- dificultad para respirar,
- dolor muscular o de las articulaciones,
- malestar general,
- o dolor abdominal

DEBE DEJAR DE TOMAR VIRAMUNE 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 solamente síntomas de erupción leve sin ninguna otra reacción, informe a su médico inmediatamente, quien le indicará si debe dejar de tomar Viramune.

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

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

debe dejar de tomar Viramune y debe contactar con su médico inmediatamente.

Si padece reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves mientras está tomando Viramune, NO VUELVA A TOMAR VIRAMUNE sin antes haber consultado a su médico.

Debe tomar su dosis de Viramune tal y como le ha indicado su médico. Esto es especialmente importante durante los primeros 14 días de tratamiento (ver más información en “Cómo tomar Viramune”).

Los siguientes pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar problemas en el hígado:

- mujeres
- pacientes infectados de hepatitis B o C
- anomalías en las pruebas de función hepática
- pacientes naïve con mayores contajes de células CD4 al principio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

- pacientes pretratados con carga viral de VIH-1 detectable en plasma y contajes de células CD4 mayores al inicio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) 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. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Pueden producirse cambios en la grasa corporal en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. Consulte a su médico si observa cambios en la grasa corporal (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

En algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado puede desarrollarse una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (la muerte de tejido óseo causada por la pérdida de aporte de sangre en el hueso). La duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la debilidad grave del sistema inmune y el índice de masa corporal elevado pueden ser algunos de los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. 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.

Si está tomando nevirapina y zidovudina de forma conjunta, informe a su médico porque puede que deba comprobar sus glóbulos blancos.

No tome Viramune después de una exposición a VIH a menos que se le haya diagnosticado VIH y su médico le haya indicado hacerlo. Viramune no cura la infección por VIH. Por lo tanto, usted puede seguir padeciendo infecciones y otras enfermedades asociadas con la infección por VIH.

IF-2024-03729668-APN-DTD#JGM

Debe por lo tanto mantenerse en contacto con su médico de forma regular. Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

No se debe utilizar prednisona para tratar erupciones asociadas a Viramune.

Si está tomando anticonceptivos orales (p. ej. “la píldora”) u otros métodos hormonales de control de la natalidad mientras está en tratamiento con Viramune, debe utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (p. ej. preservativos) para prevenir el embarazo y la transmisión del VIH.

Si está recibiendo terapia hormonal post-menopáusica, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Si está tomando o si se le receta rifampicina para tratar la tuberculosis, informe a su médico antes de tomar este medicamento con Viramune.

Niños y adolescentes

Viramune suspensión oral puede utilizarse en niños de todas las edades. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por el médico de su hijo.

Otros medicamentos y Viramune

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Antes de empezar a tomar Viramune, informe a su médico de todos los demás medicamentos que esté tomando. Es posible que su médico necesite controlar si sus otros medicamentos todavía funcionan y realizar ajustes de dosis. Lea atentamente el prospecto de todos los otros medicamentos anti-VIH que toma en combinación con Viramune.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

- hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, planta medicinal para el tratamiento de la depresión)
- rifampicina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- rifabutina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- macrólidos p.ej. claritromicina (medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- fluconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- ketoconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)

IF-2024-03729668-APN-DTD#JGM

- itraconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- metadona (medicamento utilizado para el tratamiento de la adicción a los opiáceos)
- warfarina (medicamento para reducir la formación de coágulos en sangre)
- anticonceptivos hormonales (p. ej. “la píldora”)
- atazanavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- lopinavir/ritonavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- fosamprenavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- efavirenz (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- etravirina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- rilpivirina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- zidovudina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- el vitegravir/cobicistat (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)

Su médico controlará cuidadosamente el efecto de Viramune y de cualquiera de estos medicamentos si los está utilizando a la vez.

Si está siendo sometido a diálisis de riñón, su médico puede considerar necesario ajustar la dosis de Viramune, porque Viramune puede ser parcialmente eliminado de la sangre mediante la diálisis.

Toma de Viramune con alimentos y bebidas

No existen restricciones para la toma de Viramune con los alimentos y bebidas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Debe interrumpir el periodo de lactancia si está tomando Viramune. En general no se recomienda dar el pecho si se padece infección por VIH porque es posible que su hijo se infecte con VIH a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Mientras esté tomando Viramune puede experimentar cansancio. Debe tener precaución cuando realice actividades como conducir o utilizar máquinas. Si experimenta cansancio, debe evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas.

Viramune contiene sacarosa, sorbitol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y sodio

La suspensión oral de Viramune contiene 150 mg de sacarosa por ml. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Puede ser perjudicial para los dientes.

Viramune suspensión oral contiene 162 mg de sorbitol por ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento.

Viramune suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Viramune suspensión oral contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Viramune

No debe utilizar Viramune por su cuenta. Debe utilizarlo con al menos otros dos medicamentos antirretrovirales. Su médico le recomendará los medicamentos adecuados para usted.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual es la misma para todos los adultos (20 ml).

El médico de su hijo calculará la dosis para su hijo. El cálculo tendrá en cuenta la edad y el peso o la superficie corporal de su hijo. Asegúrese de que el médico de su hijo le informa con claridad sobre la dosis que debe darle a su hijo.

Para adultos

La dosis para adultos es de 20 ml (200 mg) una vez al día durante los primeros 14 días de tratamiento (periodo "inicial"). Después de 14 días, la dosis habitual es de 20 ml (200 mg) dos veces al día.

Es muy importante que tome solamente 20 ml de Viramune al día durante los primeros 14 días (periodo “inicial”). Si tiene alguna erupción durante este periodo, no aumente la dosis y consulte a su médico.

Para niños

IF-2024-03729668-APN-DTD#JGM

La dosis para niños es 4 mg/kg de peso corporal o 150 mg/m² de superficie corporal una vez al día durante los primeros 14 días de tratamiento (periodo "inicial"). A partir de entonces, se modificará la dosis de su hijo a una pauta de dosificación de dos veces al día y el médico de su hijo decidirá la dosis adecuada en base al peso o la superficie corporal de su hijo.

Es muy importante que su hijo tome Viramune solamente una vez al día durante los primeros 14 días (periodo "inicial"). Si su hijo presenta alguna erupción durante este periodo, no aumente la dosis y consulte al médico de su hijo.

Se ha demostrado que el periodo "inicial" de 14 días disminuye el riesgo de padecer erupción en la piel.

Como Viramune siempre debe tomarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, debe seguir las instrucciones de sus otros medicamentos cuidadosamente. Éstas se proporcionan en los prospectos de estos medicamentos.

Usted debe seguir tomando Viramune todo el tiempo que le indique su médico.

Como se ha explicado anteriormente, en la sección "*Advertencias y precauciones*", su médico le controlará con pruebas hepáticas y vigilando la aparición de efectos adversos como erupción. Es posible que dependiendo de los resultados, su médico decida interrumpir o suprimir el tratamiento con Viramune. Asimismo, su médico podría decidir reiniciar el tratamiento a dosis inferiores. Viramune suspensión oral se presenta en forma de suspensión líquida y debe tomarse solamente por vía oral. Agite el frasco antes de utilizar el medicamento.

Si toma más Viramune del que debe

No tome más Viramune de lo que le ha prescrito su médico y de lo que está descrito en este prospecto.

Actualmente hay poca información sobre los efectos de una sobredosis de Viramune. Consulte a su médico si ha tomado más Viramune del que debe.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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."

Si olvidó tomar Viramune

Procure no olvidar ninguna dosis. Si se da cuenta de que ha olvidado tomar una dosis dentro de las 8 horas posteriores a la hora programada, tome la dosis siguiente lo antes posible. Si han pasado más de 8 horas de la hora programada, solamente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Viramune

Tomar las dosis a las horas indicadas:

- aumenta en gran manera la eficacia de su combinación de medicamentos antirretrovirales
- disminuye las posibilidades de que la infección por VIH se vuelva resistente a los medicamentos antirretrovirales

Es importante que continúe tomando Viramune de forma correcta, tal como se ha descrito anteriormente salvo que su médico le indique que debe interrumpir el tratamiento.

Si interrumpe la administración de Viramune durante más de 7 días, su médico le indicará que comience otra vez con el periodo "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 medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso corporal y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso del aumento de los lípidos en la sangre, algunas veces puede ser debido a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Como se ha mencionado ya en 'Advertencias y precauciones', los efectos adversos más importantes de Viramune son reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida y daños graves del hígado. Estas reacciones se producen principalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Viramune. Este es, por lo tanto, un periodo 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 grave 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 grave como leve/moderada, se producen durante las primeras seis semanas de tratamiento.

Si aparece la erupción y además siente malestar general, debe interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico. Preste especial atención a cualquier erupción que pudiera aparecer en su hijo. Aunque puedan parecer normales (por ejemplo una irritación del pañal), podrían ser erupciones debidas a Viramune. En caso de duda, consulte al médico de su hijo.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alergia). Tales reacciones pueden aparecer en forma de anafilaxis (un tipo grave de reacción alérgica) con síntomas como:

- erupción
- hinchazón de la cara
- dificultad para respirar (espasmo bronquial)
- shock anafiláctico

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden presentarse como una erupción con otros efectos

adversos como:

- fiebre
- formación de ampollas en la piel
- llagas en la boca
- inflamación del ojo
- hinchazón de la cara
- hinchazón general
- dificultad para respirar
- dolor muscular o de las articulaciones
- disminución del número de glóbulos blancos de la sangre (granulocitopenia)
- malestar general
- problemas graves del hígado o los riñones (fallo del hígado o los riñones)

Si experimenta erupción y cualquiera de los demás efectos adversos de una reacción de hipersensibilidad (alergia), informe a su médico inmediatamente. Estas reacciones pueden producir la muerte.

Se han descrito anomalías de la función hepática con el uso de Viramune. Esto incluye algunos casos de inflamación del hígado (hepatitis), que puede ser repentina e intensa (hepatitis fulminante) y fallo hepático, pudiendo ambas ser mortales.

Informe a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas clínicos de daño en el hígado:

- pérdida de apetito
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- dolor abdominal

Los efectos adversos descritos a continuación se han presentado en pacientes a los que se administró

Viramune:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- erupción

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de células blancas de la sangre (granulocitopenia)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- dolor de cabeza
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- dolor abdominal
- diarrea
- inflamación del hígado (hepatitis)
- sensación de cansancio (fatiga)
- fiebre
- anomalías en las pruebas de función del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación de la cara, dificultad para respirar

(espasmo bronquial) o shock anafiláctico

- disminución del número de células rojas de la sangre (anemia)
- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- erupciones de la piel graves y potencialmente mortales (Síndrome de Stevens-Johnson /necrólisis epidérmica tóxica)

IF-2024-03729668-APN-DTD#JGM

- urticaria
- líquido bajo la piel (angioedema)
- dolor articular (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- disminución del fósforo en sangre
- aumento de la presión arterial

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- inflamación del hígado intensa y repentina (hepatitis fulminante)
- reacción medicamentosa con síntomas sistémicos (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos)

Cuando se ha utilizado Viramune en asociación con otros medicamentos antirretrovirales, se han registrado también los siguientes acontecimientos:

- disminución del número 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 se usa en asociación con otros agentes; sin embargo, es poco probable que estos efectos se deban al tratamiento con Viramune.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Puede producirse una disminución de los glóbulos blancos (granulocitopenia), más frecuentemente en niños. La disminución de los glóbulos rojos (anemia), que puede estar relacionada con el tratamiento con nevirapina, también es más frecuente en niños. Al igual que ocurre con los síntomas de erupción, informe a su médico de cualquier efecto adverso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***

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."

IF-2024-03729668-APN-DTD#JGM

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:

Envase con 240 ml de suspensión oral.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

WEST WARD COLUMBUS INC., 1809 Wilson Road en Columbus, Ohio 43228, USA

Industria Estadounidense

En Argentina

Importado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

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

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**Fecha de última revisión:**

V.18



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-50479043 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:29:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:29:07 -03:00

-----Información al Profesional-----

**VIRAMUNE®
NEVIRAPINA**

Suspensión oral 50 mg/5 ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

Nevirapina hemihidrato 1,035 g (equivalente a nevirapina anhidra 1 g) en un excipiente de carbómero, polisorbato 80, sorbitol al 70 %, sacarosa, metilparahidroxibenzoato, propilparahidroxibenzoato, hidróxido sódico, agua desmineralizada, c.s.

Considérese que cada mililitro de la suspensión contiene 10 mg de nevirapina o sea que 1 mg = 0,1 ml de suspensión.

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® (nevirapina) está indicado para el uso, en combinación con otro fármaco antirretroviral, para el tratamiento de pacientes 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.

Esta indicado en terapia combinada junto con otros fármacos antirretrovirales para la prevención de la transmisión perinatal del VIH-1 en mujeres embarazadas que se encuentren en trabajo de parto y no estén tomando tratamiento antirretroviral altamente efectivo (HAART, de sus siglas en inglés), a razón de una dosis única a la madre durante el trabajo de parto vía oral más una dosis única vía oral al recién nacido. (véase “Posología y administración” y “Propiedades farmacológicas”).

El tratamiento con VIRAMUNE® en monoterapia se ha asociado a desarrollo de resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. En mujeres y bebés, previamente tratados con una dosis única de nevirapina sola para prevención de la transmisión de VIH-1 de madre a hijo, la eficacia de VIRAMUNE® como parte de una terapia combinada puede disminuir.

Donde otros tratamientos antirretrovirales se encuentren disponibles, el régimen de dosis única de VIRAMUNE® debería combinarse adicionalmente con otros antirretrovirales efectivos (como lo recomiendan las pautas de tratamiento internacionales).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa

Código ATC: J05AG01

Mecanismo de acción

La nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) del VIH-1. La nevirapina se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ADN y dependiente del ARN, lo cual afecta el sitio catalítico de la enzima. La actividad de nevirapina no compite con el patrón ni con los trifosfatos nucleósidos. La transcriptasa inversa del VIH-2 y las polimerasas de ADN eucariotas (como las polimerasas de ADN humano α , β , γ , o δ) no son inhibidas por la nevirapina.

Farmacodinamia

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

Estudios clínicos

La eficacia clínica de VIRAMUNE® de liberación prolongada se basa en los datos de 48 semanas de un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación en pacientes sin tratamiento previo que actualmente se encuentra en curso (VERxVE - Estudio 1100.1486) y en los datos de 24 semanas de un ensayo aleatorizado, de diseño abierto que actualmente se está llevando a cabo en pacientes que pasaron de un régimen de VIRAMUNE® comprimidos de liberación inmediata dos veces al día a un régimen de VIRAMUNE® comprimidos de liberación prolongada una vez al día (TRANxITION - Estudio 1100.1526)

Pacientes sin tratamiento previo

El estudio VERxVE (Estudio 1100.1486) es un ensayo de Fase 3 en el cual pacientes sin tratamiento previo recibieron VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg una vez al día durante 14 días y luego fueron aleatorizados a recibir ya sea VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg dos veces al día o VIRAMUNE® de liberación prolongada 400 mg una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. La aleatorización se estratificó por el nivel del ARN del VIH-1 de la selección ($\leq 100\,000$ copias/ml y $> 100\,000$ copias/ml). Las características demográficas y de la enfermedad basal seleccionadas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 Características demográficas y de la enfermedad basal en el Estudio 1100.1486

	VIRAMUNE® liberación inmediata N = 508 ^a	VIRAMUNE® liberación prolongada N = 505
Sexo		
Masculino	85 %	85 %
Femenino	15 %	15 %

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

Raza		
Blanca	74 %	77 %
Negra	22 %	19 %
Asiática	3 %	3 %
Otra ^b	1 %	2 %
Región		
América del Norte	30 %	28 %
Europa	50 %	51 %
América Latina	10 %	12 %
África	11 %	10 %
Nivel plasmático de ARN de VIH-1 en el nivel basal (log₁₀ copias/ml)		
Media (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
≤100 000	66 %	67 %
>100 000	34 %	33 %
Recuento CD4+ basal (células/mm³)		
Media (SD)	228 (86)	230 (81)
Subtipo VIH-1		
B	71 %	75 %
No-B	29 %	24 %

^a Incluye 2 pacientes que fueron aleatorizados pero que nunca recibieron la medicación de diseño ciego.

^b Incluye amerindios/nativos de Alaska y nativos de las islas de Hawái/del Pacífico.

En la Tabla 2 se describen los desenlaces de la semana 48 obtenidos en el estudio VERxVE (1100.1486). Estos desenlaces incluyen a todos los pacientes que se aleatorizaron luego del período inicial de 14 días de tratamiento con VIRAMUNE[®] de liberación inmediata y que recibieron al menos una dosis de la medicación en el estudio ciego.

Tabla 2: Desenlaces en la Semana 48 en el Estudio 1100.1486^a

	VIRAMUNE® liberación inmediata N = 506	VIRAMUNE® liberación prolongada N = 505
Paciente con respuesta virológica (ARN de VIH-1 <50 copias/ml)	75,9 %	81,0 %
Falla virológica	5,9 %	3,2 %
Nunca suprimido hasta la Semana 48	2,6 %	1,0 %
Con rebrote	3,4 %	2,2 %
Suspensión del medicamento en estudio antes de la Semana 48	18,2 %	15,8 %
Muerte	0,6 %	0,2 %
Eventos adversos	8,3 %	6,3 %
Otro ^b	9,3 %	9,4 %

^a Incluye pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de diseño ciego del estudio luego de la aleatorización. Se excluyen los pacientes que interrumpieron el tratamiento durante el período inicial.

^b Incluye los casos de pérdida del seguimiento, retiro de consentimiento, incumplimiento, falta de eficacia, embarazo y otros.

En la Semana 48, la media del cambio respecto de la visita basal en el recuento de CD4+ fue de 184 células/mm³ y 197 células/mm³ para los grupos tratados con VIRAMUNE® de liberación inmediata y VIRAMUNE® de liberación prolongada, respectivamente.

En la Tabla 3 se presentan los desenlaces a las 48 semanas en el Ensayo 1100.1486 sobre la base de la carga viral basal.

Tabla 3: Desenlaces a las 48 semanas en el Estudio 1100.1486 por carga viral basal^a

	Número con respuesta/número total (%)		Diferencia en % (Int. conf. 95 %)
	VIRAMUNE® liberación inmediata	VIRAMUNE® liberación prolongada	
Estrato de carga viral de VIH-1 basal (copias/ml)			
- ≤100 000	240/303 (79,2 %)	267/311 (85,0 %)	6,6 (0,7, 12,6)
- >100 000	144/203 (70,9 %)	142/194 (73,2 %)	2,3 (-6,6, 11,1)
Total	384/506 (75,9 %)	409/505 (81,0 %)	4,9 (-0,1, 10,0)^b

^a Incluye pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación ciega del estudio luego de la aleatorización. Se excluyen los pacientes que interrumpieron el tratamiento durante el período inicial.

^b Sobre la base de la fórmula estadística de Cochran, con corrección de continuidad para el cálculo de la varianza.

Lípidos, cambio respecto del nivel basal

Los cambios producidos desde la visita basal en los lípidos en ayunas se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen de los valores de laboratorio de lípidos en el nivel basal (selección) y en la Semana 48 - Estudio 1100.1486

	VIRAMUNE® liberación inmediata			VIRAMUNE® liberación prolongada		
	Nivel basal (media) N = 503	Semana 48 (media) N = 407	Cambio porcentual ¹ N = 406	Nivel basal (media) N = 505	Semana 48 (media) N = 419	Cambio porcentual ¹ N = 419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Colesterol total (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Colesterol total/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglicéridos (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

¹ El cambio porcentual es la mediana de los cambios intrapaciente desde la visita basal para los pacientes tanto con valores en la visita basal como en la Semana 48, y no es una simple diferencia de la media de valores de la visita basal y la Semana 48, respectivamente.

Pacientes que cambian de VIRAMUNE® de liberación inmediata a VIRAMUNE® de liberación prolongada

El estudio TRANxITION (Estudio 1100.1526) es un ensayo de Fase 3 destinado a evaluar la seguridad y la actividad antiviral en pacientes que cambian de VIRAMUNE® de liberación inmediata a VIRAMUNE® de liberación prolongada. En este estudio de diseño abierto, 443 pacientes que ya se encontraban recibiendo un régimen antiviral que contenía VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg dos veces al día y que tenían valores de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a VIRAMUNE® de liberación prolongada 400 mg una vez al día o VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg dos veces al día.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tomaban tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base, y el resto de los pacientes recibían sulfato de abacavir + lamivudina o zidovudina + lamivudina. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían al menos 3 años de exposición previa a VIRAMUNE® de liberación inmediata previo al ingreso al Estudio 1100.1526.

A las 24 semanas luego de la aleatorización en el estudio TRANxITION, el 92,6 % y el 93,6 % de los pacientes que recibían VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg dos veces al día o

VIRAMUNE® de liberación prolongada 400 mg una vez al día, respectivamente, continuaban con valores de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml.

Sensibilidad in vitro del VIH

La actividad antiviral in vitro de nevirapina se ha medido en una variedad de líneas celulares que incluyen células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de los monocitos y las líneas de células linfoblastoides. En estudios recientes en los que se utilizaron linfocitos sanguíneos de cordón umbilical humano y células 293 renales embrionarias humanas, los valores de EC50 (concentración inhibitoria del 50 %) oscilaron de 14 a 302 nM frente a los aislados de VIH-1 clínicos y de laboratorio.

La nevirapina evidenció actividad antiviral in vitro contra los subtipos A, B, C, D, F, G del grupo M de aislados de VIH-1 y las formas recombinantes circulantes (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF (mediana del valor EC50 de 63 nM). La nevirapina no tuvo actividad antiviral in vitro frente a los aislados del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

La nevirapina en combinación con efavirenz presentó una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 in vitro que se sumó al antagonismo producido por el inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. La nevirapina evidenció una actividad anti-VIH-1 entre sumatoria y sinérgica en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir y tipranavir, y los inhibidores de los nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La actividad anti-VIH-1 de la nevirapina fue antagonizada por el fármaco anti-HBV adefovir y por el fármaco anti-HCV ribavirina in vitro.

Resistencia:

Se produce la aparición de aislados de VIH con sensibilidad reducida (100-250 veces menor) a la nevirapina in vitro. El análisis de genotificación reveló mutaciones en los genes Y181C y/o V106A de la transcriptasa inversa del VIH-1, dependiendo de la cepa de virus y la línea celular utilizada. El tiempo hasta la aparición de resistencia a la nevirapina in vitro no se modificó cuando la selección incluyó nevirapina en combinación con otros NNRTI.

Los cambios fenotípicos y genotípicos en los aislados de VIH-1 de los pacientes tratados ya sea con VIRAMUNE® de liberación inmediata (n = 24) o VIRAMUNE® de liberación inmediata + ZDV (n = 14) se monitorearon en ensayos de Fase I/II a lo largo de 1 a ≥12 semanas. Luego de 1 semana de la monoterapia de VIRAMUNE®, los aislados de 3/3 pacientes presentaban una sensibilidad disminuida a la nevirapina in vitro; se detectaron una o varias de las mutaciones de la transcriptasa inversa en las posiciones de los aminoácidos 103, 106, 108, 181, 188 y 190 en algunos pacientes apenas 2 semanas después del inicio del tratamiento.

Alrededor de las ocho semanas de la monoterapia con VIRAMUNE, el 100% de los pacientes evaluados (n = 24) tenían aislados de VIH con una disminución de > 100 veces en la sensibilidad a la nevirapina in vitro en comparación con el nivel basal y tenían una o varias de las mutaciones de la transcriptasa inversa asociadas con la resistencia a la nevirapina; 19 de los 24 pacientes (80 %) tuvieron aislados con una mutación en la posición 181 independientemente de la dosis.

El análisis genotípico de los aislados obtenidos de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo con rebrote virológico (n = 71) que recibieron nevirapina una vez al día (n = 25) o dos veces al día (n = 46) en combinación con lamivudina y estavudina (estudio 2NN) durante 48 semanas indicó que los aislados de 8/25 y 23/46 pacientes, respectivamente, contenían una o más de las siguientes mutaciones relacionadas con la resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, E227L y M230I.

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

El análisis genotípico se realizó sobre los aislados de 86 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que suspendieron su participación en el estudio VERxVE (1100.1486) tras un fracaso virológico (rebrote, respuesta parcial) o debido a un evento adverso o que tuvieron un aumento transitorio en la carga viral durante el transcurso del estudio. El análisis de estas muestras de los pacientes tratados con VIRAMUNE de liberación inmediata dos veces al día o VIRAMUNE de liberación prolongada una vez al día en combinación con tenofovir y emtricitabina indicó que los aislados de los 50 pacientes contenían mutaciones de resistencia cuya presencia es dable esperar con un régimen basado en nevirapina. De estos 50 pacientes, 28 desarrollaron resistencia al efavirenz y 39 desarrollaron resistencia a etravirina (en cuyo caso Y181C fue la mutación de resistencia más frecuente).

No hubo diferencias sobre la base de la formulación tomada (liberación inmediata dos veces al día o liberación prolongada una vez al día).

Las mutaciones observadas al momento del fracaso fueron las esperadas con un régimen basado en nevirapina. Se observaron dos nuevas sustituciones sobre los codones previamente asociados con la resistencia a nevirapina: un paciente con Y181I del grupo de liberación prolongada de VIRAMUNE® y un paciente con Y188N del grupo de liberación inmediata de VIRAMUNE®; la resistencia a la nevirapina se confirmó por el fenotipo

Resistencia en Prevención de Transmisión de Madre a Hijo:

Las mutaciones de resistencia a la nevirapina se detectaron dentro de las 6-8 semanas posteriores a la administración de una dosis única en 21 de las 111 (19 %) mujeres evaluadas en el estudio HIVNET 012. K103N fue la mutación relacionada con la nevirapina observada con mayor frecuencia que se detectó (57 %) en estas mujeres, seguido de una mezcla de K103N y Y181C (19 %).

Las mutaciones de resistencia a la nevirapina no fueron detectables en ninguna de las mujeres (n = 11) que tenían mutaciones detectables a las 6-8 semanas y que fueron evaluadas nuevamente 12-24 meses después del parto.

Once de 24 (46 %) bebés infectados que fueron evaluados en el estudio HIVNET 012 presentaron resistencia a la nevirapina, e Y181C fue la mutación más común detectada. Las mutaciones de resistencia a la nevirapina no fueron detectables en ninguno de los bebés (n = 7) que tenían mutaciones detectables a las 6-8 semanas de vida, y que fueron analizados nuevamente a los 12 meses de edad.

En un estudio en el cual las mujeres que habían recibido una sola dosis de comprimidos de VIRAMUNE® de liberación inmediata para la prevención de la transmisión de madre a hijo recibieron tratamiento con comprimidos de VIRAMUNE® de liberación inmediata combinados con otros fármacos antirretrovirales para su propia salud; 29 de 113 pacientes, o el 24 %, tuvieron un fracaso virológico, y cinco (38%) de las 13 mujeres con VIH-1 con resistencia al VIRAMUNE® detectada en el nivel basal experimentaron un fracaso virológico.

En un estudio en el cual los bebés de madres infectadas con el VIH recibieron ya sea placebo o una dosis única de nevirapina, 30 bebés infectados con VIH, de los cuales 15 recibieron placebo y los 15 restantes recibieron nevirapina, fueron tratados posteriormente con nevirapina combinada con otros fármacos antirretrovirales. El fracaso virológico luego de los 6 meses de tratamiento con nevirapina combinada con otros fármacos antirretrovirales ocurrió en un número significativamente mayor en los bebés que habían recibido previamente una dosis única de nevirapina (10 de 15) que en los bebés que antes habían recibido placebo (1 de 15).

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

La combinación de otros antirretrovirales con nevirapina administrada en dosis únicas atenúa la aparición de la resistencia a la nevirapina.

Resistencia Cruzada:

Se ha observado una rápida aparición de cepas de VIH que presentan resistencia cruzada a los NNRTI in vitro. Los datos que existen sobre la resistencia cruzada entre el NNRTI nevirapina y los análogos nucleósidos de los inhibidores de la transcriptasa inversa son muy limitados. En cuatro pacientes, los aislados resistentes a ZDV analizados in vitro conservaron la sensibilidad a la nevirapina, y en seis pacientes los aislados resistentes a nevirapina fueron susceptibles a ZDV y didanosina (ddl). Es improbable que se produzca resistencia cruzada entre la nevirapina y los inhibidores de la proteasa del VIH puesto que las enzimas involucradas no son las mismas.

Se espera la aparición de resistencia cruzada al efavirenz luego del fracaso virológico con nevirapina.

Dependiendo de los resultados de la prueba de resistencia, posteriormente puede utilizarse un régimen que contenga etravirina.

La nevirapina no debe utilizarse como un agente único para el tratamiento del VIH y tampoco debe agregarse como un agente único a un régimen que fracasa. Al igual que con todos los demás inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, surge rápidamente resistencia viral cuando nevirapina se administra como monoterapia.

La elección de nuevos agentes antirretrovirales a utilizarse en combinación con nevirapina deberá tomar en consideración el potencial de resistencia cruzada.

Al interrumpir un régimen antirretroviral que contiene nevirapina, deberá tenerse en cuenta la prolongada vida media de nevirapina; si se suspende el tratamiento con antirretrovirales con vidas medias más cortas que la nevirapina en forma concurrente, pueden persistir concentraciones plasmáticas bajas de nevirapina sola durante una semana o más y posteriormente puede surgir resistencia viral.

FARMACOCINETICA:

La nevirapina se absorbe ampliamente (> 90 %) luego de la administración por vía oral en voluntarios sanos y en adultos con infección por VIH-1. La biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos luego de la administración de una dosis única fue de 93 ± 9 % (media + SD) para un comprimido de 50 mg y de 91 ± 8 % para la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de nevirapina de $2 \pm 0,4$ µg/ml ($7,5$ µM) se alcanzaron a las 4 horas luego de una dosis única de 200 mg.

Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones máximas de nevirapina parecen incrementarse en forma lineal en el rango de dosis de 200 a 400 mg/día. Se alcanzaron concentraciones valle en estado de equilibrio dinámico de nevirapina de $4,5 \pm 1,9$ µg/ml (17 ± 7 µM), (n = 242) con 400 mg/día.

Los alimentos, los antiácidos y los medicamentos formulados con un agente tamponador alcalino no afectan la absorción de la nevirapina (p. ej., didanosina).

Distribución:

La nevirapina es altamente lipofílica y se encuentra esencialmente no ionizada en el pH fisiológico. Luego de la administración por vía intravenosa a adultos sanos, el volumen de distribución aparente

(V_{dss}) de nevirapina fue $1,21 \pm 0,09$ l/kg, lo que sugiere que nevirapina se distribuye ampliamente en los seres humanos. La nevirapina atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se detecta en la leche materna. La unión a las proteínas plasmáticas de la nevirapina es de alrededor del 60 % en el rango de concentración plasmática de 1 a 10 µg/ml. Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo humano (n = 6) fueron del 45 % (± 5 %) de las concentraciones en plasma; esta proporción es aproximadamente igual a la fracción no ligada a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y Eliminación:

Los estudios in vivo realizados en seres humanos y los estudios in vitro efectuados en microsomas hepáticos humanos han demostrado que la nevirapina experimenta una amplia biotransformación a través del metabolismo de la vía del citocromo P450 (oxidativo) con la consecuente formación de diversos metabolitos hidroxilados. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos sugieren que el metabolismo oxidativo de la nevirapina es mediado principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 de la familia CYP3A, si bien es posible que otras isoenzimas también participen desempeñando un papel secundario. En un estudio de balance de masa/excreción realizado en ocho voluntarios sanos de sexo masculino tratados hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico con 200 mg de nevirapina dos veces al día, seguido de una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-nevirapina, se recuperó aproximadamente el $91,4 \pm 10,5$ % de la dosis radiomarcada, y la orina ($81,3 \pm 11,1$ %) fue la principal vía de excreción en comparación con las heces ($10,1 \pm 1,5$ %). Más del 80 % de la radioactividad presente en la orina estaba constituida por conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados. Por consiguiente, el metabolismo mediado por el citocromo P450, la conjugación glucurónida y la excreción urinaria de metabolitos glucurónidos representan la vía principal de biotransformación y eliminación de la nevirapina en los seres humanos. Solamente una pequeña parte (< 5 %) de la radioactividad presente en la orina (que representa < 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 ha demostrado ser un inductor de las enzimas del citocromo P450 del metabolismo hepático. La farmacocinética de autoinducción se caracteriza por un aumento de aproximadamente 1,5 a 2 veces en la depuración oral aparente de la nevirapina a medida que el tratamiento avanza de una dosis única a 2-4 semanas de tratamiento con 200-400 mg/día. La autoinducción también genera un descenso correspondiente de la vida media de la fase terminal de la nevirapina en el plasma desde aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas luego de la administración de dosis múltiples de 200-400 mg/día.

Sexo:

En el estudio multinacional 2NN, se realizó un subestudio de farmacocinética poblacional en el que participaron 1077 pacientes, de los cuales 391 fueron mujeres. Las pacientes de sexo femenino presentaron una tasa de depuración de la nevirapina un 13,8 % más baja que la de los pacientes de sexo masculino. Esta diferencia no se consideró clínicamente relevante.

Dado que ni el peso corporal ni el índice de masa corporal (IMC) tuvieron influencia sobre la depuración de la nevirapina, el efecto del sexo no puede explicarse por el tamaño corporal.

La farmacocinética de nevirapina en adultos infectados con VIH-1 no parece modificarse en función de la edad (rango de 18-68 años) ni de la raza (blanca, hispana o caucásica). Esta información deriva de una evaluación de datos combinados obtenidos a partir de varios ensayos clínicos.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de las dosis únicas de VIRAMUNE® de liberación inmediata se comparó en 23 pacientes con insuficiencia renal leve ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) o grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), con deterioro renal o con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) que requiere diálisis y en 8 sujetos con función renal normal ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). El deterioro renal (leve, moderado y grave) no produjo ningún cambio significativo en la farmacocinética de nevirapina.

Sin embargo, los sujetos con ESRD que requiere diálisis presentaron una reducción del 43,5 % en el AUC de VIRAMUNE® durante un período de exposición de una semana. También se produjo una acumulación de los metabolitos hidroxilados de nevirapina en el plasma. Los resultados sugieren que la suplementación del tratamiento con VIRAMUNE® con una dosis adicional de 200 mg de comprimidos de VIRAMUNE® de liberación inmediata luego de cada tratamiento de diálisis ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración de la nevirapina. Por el contrario, los pacientes con un valor de $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min no requieren de un ajuste de la dosis de VIRAMUNE®. Los comprimidos de liberación prolongada de VIRAMUNE® no se han estudiado en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática:

Se llevó a cabo un estudio en estado de equilibrio dinámico en el cual se compararon 46 pacientes con fibrosis hepática

leve (n = 17; puntaje Ishak 1-2),

moderada (n = 20; puntaje Ishak 3-4),

o grave (n = 9; Puntaje Ishak 5-6, Child-Pugh Clase A en 8 pts., para 1 puntaje Child-Pugh no aplica)

como medida de la insuficiencia hepática.

Los pacientes estudiados recibieron tratamiento antirretroviral con comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE® de 200 mg dos veces al día durante al menos 6 semanas antes de la obtención de muestras para el análisis de farmacocinética, con una mediana de duración del tratamiento de 3,4 años. En este estudio, no se observó alteración de la disposición farmacocinética de las dosis múltiples de nevirapina ni de los cinco metabolitos oxidativos.

Sin embargo, aproximadamente el 15 % de estos pacientes con fibrosis hepática tuvieron concentraciones valle de nevirapina superiores a 9000 ng/ml (2 veces el valor valle habitual). Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser sometidos a un monitoreo estrecho en pos de evidencia de toxicidad inducida por el fármaco.

En un estudio farmacocinético de una dosis única de 200 mg de comprimidos de VIRAMUNE® de liberación inmediata en pacientes VIH negativos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh Clase A, n = 6; Child-Pugh Clase B, n = 4), se observó un aumento significativo en el AUC de

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

nevirapina en un paciente con Child-Pugh Clase B con ascitis, lo cual sugiere que los pacientes que tienen una disminución de la función hepática y ascitis pueden estar expuestos al riesgo de una acumulación de nevirapina en la circulación sistémica.

Dado que la nevirapina induce su propio metabolismo con la administración de múltiples dosis, este estudio de dosis única puede no reflejar la repercusión de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de las dosis múltiples (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

VIRAMUNE® de liberación prolongada no ha sido evaluado en sujetos con insuficiencia hepática.

Pacientes Pediátricos:

Los datos que existen respecto de la farmacocinética de nevirapina fueron obtenidos a partir de dos fuentes principales: un ensayo pediátrico de 48 semanas realizado en Sudáfrica que involucró 123 pacientes VIH-1 positivos de 3 meses a 16 años de edad que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral y un análisis consolidado de cinco protocolos del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (PACTG) que involucraron 495 pacientes de 14 días a 19 años de edad.

Los resultados del análisis de las 48 semanas del estudio de Sudáfrica confirmaron que en los grupos de dosis de nevirapina de 4/7 mg/kg y 150 mg/m² este fármaco fue bien tolerado y efectivo en el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo. Se observó una marcada mejoría en el porcentaje de células CD4⁺ hasta la Semana 48 para ambos grupos de dosis. Asimismo, los dos regímenes posológicos fueron efectivos en la reducción de la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observó ningún hallazgo de seguridad inesperado en ninguno de los grupos de dosis.

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edad: 0,77 - 13,7 años) en el grupo de muestreo intensivo demostraron que tras la administración por vía oral la depuración de la nevirapina es mayor conforme aumenta la edad del paciente, incremento éste que es concordante con el incremento del área de superficie corporal. La administración de un régimen de dosis de nevirapina de 150 mg/m² BID (luego de un período inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m² QD) produjo valores de media geométrica o de media de concentraciones valle de nevirapina de entre 4 y 6 µg/ml (tal como estaba previsto a partir de los datos obtenidos en los adultos). Asimismo, las concentraciones valle de nevirapina observadas fueron comparables entre los dos métodos.

El análisis consolidado de los protocolos 245, 356, 366, 377 y 403 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (PACTG) permitieron la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n = 17) que habían sido enrolados en estos estudios del PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas se ubicaban dentro del rango observado en los adultos y en el resto de la población pediátrica, pero fueron más variables entre los pacientes, en especial en el segundo mes de vida.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Los análisis de química clínica, incluidas las pruebas de función hepática, deberán realizarse antes de iniciar el tratamiento con VIRAMUNE® y a intervalos apropiados durante el tratamiento (véase “Advertencias y precauciones especiales”).

Pacientes adultos (mayores de 16 años): La dosis recomendada de VIRAMUNE® es de 20 ml (200 mg) de suspensión oral una vez por día, durante los primeros 14 días (este período de dosificación inicial es imprescindible pues disminuye la posibilidad de rash cutáneo), siguiendo posteriormente con 20 ml (200 mg) de suspensión oral dos

veces por día, combinado con al menos dos fármacos antirretrovirales adicionales.

VIRAMUNE® puede tomarse junto con las comidas o alejado de ellas.

Pacientes Pediátricos: La dosis diaria total no deberá exceder los 400 mg para ningún paciente. VIRAMUNE® puede administrarse en pacientes pediátricos ya sea sobre la base del área de superficie corporal (ASC) o del peso corporal, como se indica a continuación:

Sobre la base del área de superficie corporal, utilizando la fórmula de Mosteller, la dosis oral recomendada para los pacientes pediátricos de todas las edades es de 150 mg/m² una vez al día durante dos semanas (período inicial), seguido de 150 mg/m² dos veces al día de allí en adelante. (Tabla 5)

Tabla 5 Cálculo del volumen de suspensión oral de VIRAMUNE® (50 mg/5 ml) requerido para la dosificación pediátrica basada en una superficie corporal de 150 mg/m²:

Rango de área de superficie corporal (m ²)	Volumen (ml)
0,08 - 0,25	2,5
0,25 - 0,42	5
0,42 - 0,58	7,5
0,58 - 0,75	10
0,75 - 0,92	12,5
0,92 - 1,08	15
1,08 - 1,25	17,5
1,25+	20

$$\sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

Fórmula de Mosteller: Superficie corporal (m²) =

Sobre la base al peso corporal, la dosis oral recomendada para los pacientes pediátricos de hasta 8 años de edad es un régimen 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas (período inicial), seguido de 7 mg/kg dos veces al día a partir de ese momento.

Para los pacientes de 8 años de edad o más, la dosis recomendada es 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas, seguido de 4 mg/kg dos veces al día de allí en adelante. (Tabla 6)

Tabla 6 Cálculo del volumen de suspensión oral de VIRAMUNE® (50 mg/5 ml) requerido para la dosificación pediátrica luego del período inicial de dos semanas.

Rango de peso (kg) para los pacientes de < 8 años de edad que reciben 7 mg/kg sobre la base del peso corporal.	Rango de peso (kg) para los pacientes de ≥ 8 años de edad que reciben 4 mg/kg sobre la base del peso corporal.	Volumen (ml)
1,79 - 5,36	3,13 - 9,38	2,5
5,36 - 8,93	9,38 - 15,63	5

IF-2023-135085902-ABN-DTD#JGM

8,93 - 12,50	15,63 - 21,88	7,5
12,50 - 16,07	21,88 - 28,12	10
16,07 - 19,64	28,12 - 34,37	12,5
19,64 - 23,21	34,37 - 40,62	15
23,21 - 26,79	40,62 - 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

En un subgrupo de pacientes pediátricos (n = 17) menores de 3 meses de edad, las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas se encontraron dentro del rango observado en adultos y el resto de la población pediátrica, pero fueron más variables entre dichos pacientes, particularmente en el segundo mes de vida.

Todos los pacientes menores de 16 años que reciban VIRAMUNE® suspensión oral deben someterse con frecuencia a control de peso o superficie corporal, para evaluar si son necesarios ajustes de dosis.

Prevención de la transmisión de VIH de madre a hijo:

La posología recomendada para la administración a mujeres embarazadas y neonatos es la siguiente:

Posología materna: Una dosis única de 200 mg tan pronto como sea posible luego del comienzo del trabajo de parto.

Posología neonatal: Una dosis única de 2 mg/kg por vía oral dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento. Si la madre recibió su dosis de VIRAMUNE® menos de dos horas antes del parto, el bebé deberá recibir la dosis única de 2 mg/kg de VIRAMUNE® inmediatamente después del nacimiento y una segunda dosis de 2 mg/kg dentro de las 24-72 horas posteriores a la primera dosis

Si se experimenta una erupción cutánea durante el período inicial

En los pacientes que experimenten una erupción cutánea durante el período inicial de 14 días de 200 mg diarios, la dosis no deberá incrementarse sino hasta que la erupción cutánea se haya resuelto (véase “Advertencias y precauciones especiales”). El régimen posológico de 200 mg una vez al día no deberá continuar más allá de los 28 días, momento en el cual deberá buscarse un régimen antirretroviral alternativo.

Reinicio del régimen posológico después de interrumpir el tratamiento

Los pacientes que interrumpan la administración de VIRAMUNE® por más de 7 días deberán reiniciar el régimen posológico recomendado, implementando el período inicial de dos semanas.

Dosis omitida

Los pacientes deben ser informados de la necesidad de que VIRAMUNE® sea tomado todos los días de acuerdo con la prescripción. En el caso de omitir una dosis, el paciente no debe duplicar la dosis siguiente sino que deberá tomar la dosis siguiente tan pronto como sea posible.

Consideraciones para el manejo de la dosis

Los pacientes que presenten exantema durante el periodo inicial de 14 días con 200 mg/día. (4 mg/kg/día o 150 mg/m²/día para pacientes pediátricos), no deben aumentar su dosis de Viramune® hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser estrechamente monitorizado (ver sección: “Precauciones”). La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

Hay toxicidades que requieren la interrupción del tratamiento con Viramune® (ver sección: Advertencias y “Precauciones”).

Ancianos

Nevirapina no se ha investigado específicamente en pacientes de edad superior a 65 años.

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis se recomienda una dosis adicional de 200 mg de nevirapina después de cada tratamiento de diálisis. Los pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) \geq 20 ml/min no requieren ajuste de la dosis (ver sección: “Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

Nevirapina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, ver sección Contraindicaciones). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones: “Precauciones” y “Farmacocinética”).

CONTRAINDICACIONES:

VIRAMUNE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a la nevirapina o a cualquier otro componente del producto.

VIRAMUNE® no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) o con valores de TGO o TGP previos al tratamiento $>$ 5 veces el límite normal superior (ULN) sino hasta que los valores basales de TGO/TGP se estabilicen en cifras $<$ 5 veces el ULN.

VIRAMUNE® no debe readministrarse a pacientes que hayan requerido la suspensión definitiva como consecuencia de una erupción cutánea grave, erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica provocada por la nevirapina.

VIRAMUNE® no debe readministrarse en aquellos pacientes que hayan tenido previamente niveles de TGO o TGP $>$ 5 veces el límite normal superior (ULN) durante el tratamiento con nevirapina y hayan tenido una recurrencia de las anomalías de la función hepática frente a la readministración de la nevirapina (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

En los casos de trastornos hereditarios poco comunes que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvase remitirse a la sección “Advertencias y precauciones especiales”) el uso del producto está contraindicado.

Las preparaciones a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*hypericum perforatum*) no deben ser utilizadas durante el tratamiento con VIRAMUNE® debido al riesgo de una reducción de las concentraciones plasmáticas y de los efectos clínicos de la nevirapina (véase asimismo la sección “Interacciones”).

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Las primeras 18 semanas de tratamiento con VIRAMUNE® son un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho de los pacientes para detectar la posible aparición de reacciones cutáneas graves o potencialmente mortales (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y de insuficiencia hepática/hepatitis seria.

El mayor riesgo de eventos hepáticos y reacciones cutáneas se registra en las primeras 6 semanas del tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que se produzca algún evento hepático continúa pasado este período y deberá continuarse con el monitoreo a intervalos frecuentes. El hecho de que el paciente sea de sexo femenino y tenga recuentos elevados de CD4+ (>250 mm³ en mujeres adultas y >400 mm³ en hombres adultos) al inicio del tratamiento con VIRAMUNE® se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos si el paciente tiene una carga plasmática detectable de ARN de VIH-1 (es decir, concentración \geq 50 copias/ml) al inicio del tratamiento con VIRAMUNE®.

Dado que se ha observado una hepatotoxicidad seria y potencialmente mortal en estudios comparativos y no comparativos predominantemente en los pacientes con una carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, VIRAMUNE® no debe iniciarse en mujeres adultas con recuentos de CD4+ mayores a 250 células/mm³ ni en hombres adultos con recuentos de células CD4+ mayores a 400 células/mm³ que tengan un nivel plasmático detectable de ARN de VIH-1 a menos que el beneficio supere el riesgo.

En algunos casos, el daño hepático ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, una reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con VIRAMUNE® y ser evaluados por un profesional médico de inmediato.

VIRAMUNE® no debe reiniciarse luego de reacciones graves hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad.

La pauta posológica debe respetarse estrictamente, en especial durante los 14 días del período inicial (véase la sección “Dosificación. Modo de administración.”).

Reacciones cutáneas:

Se han producido reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, entre las cuales hubo casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron tratamiento con VIRAMUNE®. Dichas reacciones incluyeron casos de síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y síndrome de hipersensibilidad caracterizado por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y compromiso visceral. Los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo estrecho durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deberán monitorearse de cerca en el caso de producirse cualquier erupción cutánea aislada.

VIRAMUNE® debe suspenderse en forma definitiva en todo paciente que experimente una erupción cutánea grave o una erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales (como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general), incluyendo síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

VIRAMUNE® deberá suspenderse en forma definitiva en todo paciente que experimente reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por erupción cutánea con síntomas constitucionales, más compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, o signos de algún otro compromiso visceral (véase la sección “Reacciones adversas”).

Los pacientes deben ser alertados respecto del hecho de que la erupción cutánea constituye una de las principales toxicidades de VIRAMUNE®. El período inicial debe implementarse puesto que se ha descubierto que reduce la frecuencia de erupciones cutáneas (véase la sección “Posología y administración”).

La mayoría de las erupciones cutáneas asociadas con VIRAMUNE® se producen dentro de las primeras seis semanas de tratamiento, por lo que los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo estrecho durante dicho período en pos de la aparición de erupciones cutáneas.

En el caso de VIRAMUNE® de liberación inmediata, los pacientes deben ser informados respecto del hecho de que no debe efectuarse un aumento de la dosis a una posología de dos tomas diarias si apareciera alguna erupción cutánea durante el período inicial hasta que la misma se haya resuelto. El régimen posológico de 200 mg una vez al día no deberá continuarse más allá de los 28 días, momento en el cual deberá buscarse un régimen antirretroviral alternativo.

En el caso de VIRAMUNE® de liberación prolongada, los pacientes deben ser informados respecto del hecho de que no deben comenzar el tratamiento con VIRAMUNE® de liberación prolongada sino hasta que cualquier erupción cutánea que se hubiera producido durante el período inicial de 14 días de VIRAMUNE® de liberación inmediata se haya resuelto. El régimen posológico de 200 mg una vez al día no deberá continuar más allá de los 28 días, momento en el cual deberá buscarse un régimen antirretroviral alternativo.

En casos raros, se ha observado rabdomiólisis en pacientes que han experimentado reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de VIRAMUNE®.

Se ha comprobado que el uso concomitante de prednisona (40 mg) durante el primer mes de tratamiento con VIRAMUNE® de liberación inmediata reduce la frecuencia de erupciones cutáneas.

2023 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.

de la administración de VIRAMUNE® de liberación inmediata) no reduce la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con VIRAMUNE®, y puede asociarse con un aumento en la incidencia de erupciones cutáneas durante las primeras 6 semanas del tratamiento con VIRAMUNE®.

Los factores de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas serias incluyen falta de cumplimiento del régimen posológico inicial de 200 mg diarios durante el período inicial. La demora entre el inicio de los síntomas y la consulta médica puede incrementar el riesgo de que las reacciones cutáneas tengan un desenlace más serio. Las mujeres parecen tener riesgo mayor que los hombres de desarrollar una erupción cutánea, independientemente de que estén recibiendo un tratamiento que contenga VIRAMUNE® o un tratamiento que no incluya VIRAMUNE®.

En todo paciente que experimente una erupción cutánea grave o una erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales tales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general deberá interrumpirse la medicación y efectuarse una evaluación médica de inmediato. En estos pacientes, el tratamiento con VIRAMUNE® no debe reiniciarse.

Si los pacientes presentan una erupción cutánea para la cual existe sospecha de una asociación con VIRAMUNE®, deberán llevarse a cabo pruebas de función hepática. Los pacientes con aumentos moderados a graves (TGO o TGP > 5 veces el ULN) deberán suspender en forma definitiva la toma de VIRAMUNE®.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por erupción cutánea con síntomas constitucionales tales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, más compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, la nevirapina deberá suspenderse en forma definitiva y no podrá reintroducirse.

Reacciones hepáticas:

Se han producido reacciones de hepatotoxicidad grave o potencialmente mortal, lo cual incluye cuadros de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron tratamiento con VIRAMUNE®. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho. El riesgo de eventos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Sin embargo, el riesgo continúa pasado este período, y el monitoreo deberá continuar a intervalos frecuentes durante todo el tratamiento. Los pacientes deben ser alertados respecto del hecho de que las reacciones hepáticas constituyen una de las principales toxicidades de VIRAMUNE®.

Los pacientes deben ser informados respecto de que, en el caso de presentar signos o síntomas de hepatitis, deberán interrumpir el tratamiento con VIRAMUNE® y efectuar de inmediato una consulta con un profesional médico para que evalúe su caso, evaluación que debe incluir pruebas de función hepática.

En casos raros se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de VIRAMUNE®.

Se ha informado hepatotoxicidad seria, incluyendo insuficiencia hepática que requiere trasplante, en individuos sin infección por VIH que recibieron dosis múltiples de VIRAMUNE® en el contexto de la profilaxis post exposición (PEP), indicación no aprobada y, por ende, se desaconseja categóricamente su uso en tal indicación.

Las elevaciones de los niveles de TGO o TGP a valores de > 2,5 veces el ULN y/o la presencia de coinfección con hepatitis B y/o C al inicio del tratamiento antirretroviral se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos durante el tratamiento antirretroviral en general, incluyendo

los regímenes que contienen VIRAMUNE®.

El hecho de que el paciente sea de sexo femenino y tenga recuentos elevados de CD4+ al inicio del tratamiento con VIRAMUNE® se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos en el tratamiento de pacientes que nunca han recibido esta medicación.

En una revisión retrospectiva de pacientes que predominantemente tenían una carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, las mujeres con recuentos CD4+ > 250 células/mm³ tuvieron un riesgo 12 veces mayor de eventos adversos hepáticos sintomáticos en comparación con las mujeres con recuentos CD4+ < 250 células/mm³ (11 % frente a 0,9 %).

Se observó un incremento del riesgo en los hombres con niveles plasmáticos detectables de ARN de VIH-1 y recuentos de CD4+ > 400 células/mm³ (6,3 % frente a 1,2 % para los hombres con recuentos de CD4+ < 400 células/mm³).

Este mayor riesgo de toxicidad según el umbral de recuento de células CD4+ no se ha detectado en los pacientes cuya carga viral plasmática es indetectable (es decir, < 50 copias/ml).

Monitorización hepática:

Se han informado resultados anormales en las pruebas de función hepática con el uso de VIRAMUNE®; algunos de dichos casos se produjeron dentro de las primeras semanas del tratamiento. Se han descrito con frecuencia elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, las cuales no constituyen necesariamente una contraindicación para el uso de VIRAMUNE®. Las elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para continuar el tratamiento.

Se recomienda enfáticamente el monitoreo de las pruebas de función hepática a intervalos frecuentes, según sea apropiado para las necesidades clínicas del paciente, en especial durante las primeras 18 semanas de tratamiento. El monitoreo clínico y de laboratorio deberá continuar durante todo el tratamiento con VIRAMUNE®. Los médicos y pacientes deberán estar alerta ante la posible aparición de signos prodrómicos o hallazgos de hepatitis, como anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinemia, heces acólicas, hepatomegalia o sensibilidad hepática. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de recibir atención médica en el caso de que ello ocurra.

En los pacientes que ya se encuentren recibiendo un régimen de VIRAMUNE® de liberación inmediata de dos tomas diarias y que cambien a VIRAMUNE® de liberación prolongada una vez al día, no es necesario modificar su cronograma de monitoreo.

Ante la presencia de valores de TGP o TGP > 2,5 veces el ULN antes del tratamiento o durante él, los análisis hepáticos deberán monitorearse con mayor frecuencia durante las visitas periódicas a la clínica. VIRAMUNE® no debe administrarse a pacientes que tengan valores de TGO o TGP > 5 veces el ULN previo al tratamiento sino hasta que los niveles basales de TGO/TGP se hayan estabilizado en valores < 5 veces el ULN.

Si los valores de TGO o TGP se elevan a > 5 veces el ULN durante el tratamiento, el tratamiento con VIRAMUNE® deberá interrumpirse de inmediato. Si los valores de TGO y TGP retornan a los valores basales y el paciente no tiene signos ni síntomas clínicos de hepatitis ni síntomas constitucionales u otros hallazgos que sugieran disfunción de un órgano, será posible reintroducir VIRAMUNE®, sobre la base de las necesidades clínicas y el criterio del médico, evaluando cada caso en particular.

VIRAMUNE® deberá reiniciarse con un mayor grado de vigilancia clínica y de laboratorio con el régimen posológico inicial de un comprimido diario de liberación inmediata de 200 mg durante 14

días, seguido de un comprimido de VIRAMUNE® de liberación inmediata de 200 mg dos veces al día o un comprimido de VIRAMUNE de liberación prolongada de 400 mg una vez al día. Si las anomalías de la función hepática reaparecen, la administración de VIRAMUNE® deberá suspenderse en forma definitiva.

En el caso de presentarse un cuadro de hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia y hallazgos de laboratorio (como anomalías moderadas o graves de los valores de las pruebas de función hepática [excluyendo GGT]), la administración de VIRAMUNE® debe suspenderse definitivamente. VIRAMUNE® no debe readministrarse en aquellos pacientes que hayan requerido la suspensión definitiva a raíz de una hepatitis clínica provocada por VIRAMUNE®.

Resistencia

VIRAMUNE® NO 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.

Otras advertencias:

También se han registrado los eventos que se detallan a continuación cuando VIRAMUNE se utilizó en combinación con otros agentes retrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estos eventos se asocian comúnmente con otros agentes antirretrovirales y es de esperar que se produzcan cuando VIRAMUNE se utiliza en combinación con otros agentes; sin embargo, es improbable que estos eventos se deban al tratamiento con nevirapina.

Los pacientes que reciban VIRAMUNE o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por lo tanto, deberán permanecer bajo una observación clínica estrecha a cargo de médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH. No se ha comprobado que el tratamiento con VIRAMUNE reduzca el riesgo de la transmisión horizontal del VIH-1 a otros individuos.

Si bien la utilidad de los comprimidos de liberación inmediata y de la suspensión oral de VIRAMUNE para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo ha sido demostrada en lo que respecta a las mujeres que no estaban recibiendo otros antirretrovirales, se recomienda el tratamiento extendido de la madre con agentes antirretrovirales combinados antes del parto, cuando sea viable, para minimizar la transmisión del VIH-1 al bebé. Los comprimidos de VIRAMUNE de liberación prolongada no se han estudiado para la prevención de la transmisión de madre a hijo.

En las mujeres y los bebés previamente tratados con una dosis única de comprimidos de VIRAMUNE de liberación inmediata y la suspensión oral para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo, la eficacia de VIRAMUNE como parte de un tratamiento combinado administrado a las mujeres o los bebés para su propia salud puede verse reducida.

VIRAMUNE es metabolizado ampliamente por el hígado; los metabolitos de la nevirapina son eliminados principalmente por el riñón.

Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando VIRAMUNE se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

VIRAMUNE no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).
IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

C). VIRAMUNE de liberación prolongada no ha sido evaluado en sujetos con insuficiencia hepática.

En los pacientes adultos con disfunción renal que reciben diálisis, los resultados de farmacocinética sugieren que la implementación del tratamiento de VIRAMUNE con una dosis adicional de comprimidos de VIRAMUNE de liberación inmediata de 200 mg luego de cada tratamiento de diálisis podría ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración de VIRAMUNE. Por el contrario, los pacientes con una CLcr \geq 20 ml/min no requieren un ajuste de la posología de VIRAMUNE (véase la sección “Farmacocinética en pacientes adultos”).

En los pacientes pediátricos con disfunción renal que reciben diálisis, se recomienda que luego de cada tratamiento de diálisis los pacientes reciban una dosis adicional de VIRAMUNE® suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata equivalente al 50 % de la dosis diaria de VIRAMUNE® suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata recomendada para ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración de VIRAMUNE®. Los comprimidos de liberación prolongada de VIRAMUNE® no han sido estudiados en pacientes con disfunción renal.

En las mujeres que reciben tratamiento con VIRAMUNE, no deben utilizarse métodos hormonales de control de la natalidad fuera del acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) como único método de anticoncepción. La nevirapina puede reducir las concentraciones plasmáticas de estas medicaciones (véase la sección “Interacciones”). Por lo tanto, cuando se utiliza un tratamiento hormonal postmenopáusico durante la administración de VIRAMUNE, deberá monitorearse su efecto terapéutico.

Ocasionalmente, los ingredientes inactivos de VIRAMUNE® comprimidos de liberación prolongada se eliminarán en las heces como restos blandos hidratados, que pueden asemejarse a comprimidos intactos. Estas ocurrencias no han demostrado afectar los niveles de droga o su respuesta

Síndrome de reconstitución inmune:

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado en pacientes infectados por VIH con cuadros graves de deficiencia inmunológica, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos, la cual puede dar lugar a afecciones clínicas serias o bien a un agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Son ejemplos de ello retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han informado en el contexto de reactivación inmune; sin embargo, el tiempo de inicio informado es más variable y estos eventos pueden ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento. Todo síntoma inflamatorio debe ser evaluado, y deberá instituirse tratamiento en los casos en que sea necesario.

Peso y parámetros metabólicos:

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso corporal y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Respecto al aumento de lípidos, existen, en algunos casos, evidencias de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que pueda relacionarlo con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

En los ensayos clínicos, se ha relacionado la administración de Viramune con un aumento de

colesterol HDL y una mejora global del ratio colesterol total/colesterol HDL. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo por falta de estudios específicos. Además, Viramune no ha demostrado que provoque alteraciones en la glucosa.

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.

Advertencia sobre el uso concomitante con otros fármacos

(Para obtener una descripción detallada, véase "Interacciones")

VIRAMUNE® puede alterar la exposición plasmática de otros fármacos; asimismo, otros fármacos pueden alterar la exposición plasmática de VIRAMUNE®.

No se recomienda la combinación de los siguientes compuestos con VIRAMUNE®:

Efavirenz, rifampicina, ketoconazol; delavirdina, etravirdina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), boceprevir, si no se coadministra con una dosis baja de ritonavir: fosamprenavir, saquinavir, atazanavir.

La suspensión oral de VIRAMUNE® contiene 6 g de sacarosa por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

La suspensión oral de VIRAMUNE® contiene 6.5 g de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia oral a la fructosa no deben tomar este medicamento. La suspensión de VIRAMUNE® contiene los excipientes metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato, que puede causar reacciones alérgicas (probablemente retrasadas).

La suspensión oral de Viramune contiene los excipientes para-hidroxibenzoato de metilo y para-hidroxibenzoato de propilo, los cuales pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

INTERACCIONES

Los siguientes datos se generaron utilizando los comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE; no obstante, se espera que apliquen a todas las formas posológicas.

Nevirapina ha demostrado ser un inductor de las enzimas metabólicas hepáticas del citocromo P450 (CYP3A, CYP2B) [56] y puede dar lugar a concentraciones plasmáticas más bajas de otros fármacos administrados en forma concomitante que sean ampliamente metabolizados a través de la vía del CYP3A o del CYP2B (véase la sección "Farmacocinética"). Por lo tanto, si un paciente ha sido estabilizado en un régimen posológico de un fármaco metabolizado por CYP3A o CYP2B y

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

comienza el tratamiento con nevirapina, puede ser necesario efectuar ajustes de dosis.

Los alimentos, los antiácidos y los medicamentos formulados con un agente amortiguador alcalino no influyen en la absorción de la nevirapina.

La mayoría de los datos de interacción se presentan como cambios porcentuales (media geométrica) con un intervalo de predicción del 95 %.

Antiinfecciosos, antirretrovirales, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI)

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Didanosina 100-150 mg BID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)	AUC de didanosina ↔ C _{máx} de didanosina ↔ C _{mín} de didanosina §	No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con didanosina.
Emtricitabina	Emtricitabina no es un inhibidor de la enzima CP450 humana	No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se administra en combinación con emtricitabine.
Abacavir	En microsomas de hígado humano, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450	No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se administra en combinación con abacavir.
Lamivudina 150 mg BID (NVP 200 mg BID)	Sin cambios en la depuración aparente y el volumen de distribución de lamivudina, lo que sugiere que nevirapina no ejerce un efecto de inducción sobre la depuración de la lamivudina.	No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con lamivudina.
Estavudina: 30/40 mg BID, (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)	AUC de estavudina ↔ C _{máx} de estavudina ↔ C _{mín} de estavudina § Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles parecieron mantenerse sin cambios.	No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con estavudina.
Tenofovir 300 mg QD (NVP 200 mg BID)	Los niveles de tenofovir permanecieron sin cambios. El tenofovir no ejerce ningún efecto sobre los niveles de NVP.	No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tenofovir.

Zalcitabina 0,125-0,25 mg TID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)	AUC de zalcitabina ↔ C _{máx} de zalcitabina ↔ C _{mín} de zalcitabina §	No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con zalcitabina.
Zidovudina 100-200 mg TID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)	AUC de zidovudina ↓24 (↓69 a ↑83) C _{máx} de zidovudina ↓26 (↓84 a ↑254) Los datos apareados sugieren que zidovudina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de nevirapina.	No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con zidovudina.

NNRTI

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Efavirenz 600 mg QD (NVP 200 mg QD x 14 días; 400 mg QD x 14 días)	AUC de efavirenz ↓28 (↓34 a ↓14) ^a C _{máx} de efavirenz ↓12 (↓23 a ↑1) ^a C _{mín} de efavirenz ↓32 (↓35 a ↓19) ^a	Esta coadministración no se recomienda dado que la coadministración de efavirenz y VIRAMUNE® podría provocar un mayor riesgo de efectos secundarios (véase asimismo la sección “Advertencias y precauciones especiales”). Además, esta coadministración no mejora la eficacia respecto de cualquiera de los NNRTI solo. VIRAMUNE® en combinación con efavirenz evidenció una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 in vitro (véase asimismo la sección “Propiedades farmacológicas”).
Etravirina	El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina.	La administración concomitante de VIRAMUNE® con NNRTI no está recomendada (véase también la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

Rilpivirina	Esta interacción no ha sido estudiada.	La administración concomitante de VIRAMUNE® con NNRTI no está recomendada (véase también la sección “Advertencias y precauciones especiales”)
-------------	--	---

Inhibidores de la proteasa (PI)

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD (NVP 200 mg BID)	Atazanavir 300/100 mg: AUC de atazanavir ↓42 (↓52 a ↓29) ^a C _{máx} de atazanavir ↓28 (↓40 a ↓14) ^a C _{mín} de atazanavir ↓72 (↓80 a ↓60) ^a Atazanavir 400/100 mg AUC de atazanavir ↓19 (↓35 a ↑2) ^a C _{máx} de atazanavir ↔ C _{mín} de atazanavir ↓59 (↓73 a ↓40) ^a (en comparación con 300/100 mg sin NVP) AUC de nevirapina ↑25 (↑17 a ↑34) ^a C _{máx} de nevirapina ↑17 (↑9 a ↑25) ^a C _{mín} de nevirapina ↑32 (↑22 a ↑43) ^a	Si se administra en combinación con VIRAMUNE®, la dosis de atazanavir debe ser 400 mg coadministrada con una dosis baja de ritonavir 100 mg.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID (NVP 200 mg BID)	AUC de darunavir ↔ C _{mín} de darunavir ↔ AUC de nevirapina ↑27 C _{mín} de nevirapina ↑47	Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de nevirapina como resultado de la inhibición del CYP3A4. Dado que esta diferencia no se considera clínicamente relevante, la combinación de darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir y VIRAMUNE® puede utilizarse sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1400 mg BID (NVP 200 mg BID)	AUC de amprenavir ↓33 (↓45 a ↓20) ^a C _{máx} de amprenavir ↓25 (↓37 a ↓11) ^a C _{mín} de amprenavir ↓35 (↓51 a ↓15) ^a AUC de nevirapina: ↑29 (↑19 a ↑40) ^a C _{máx} de nevirapina: ↑25 (↑14 a ↑37) ^a C _{mín} de nevirapina: ↑34 (↑21 a ↑49) ^a	VIRAMUNE® no debe administrarse con fosamprenavir si no se coadministra con ritonavir. (Véase asimismo la sección “Advertencias y precauciones especiales”)

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

<p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID (NVP 200 mg BID)</p>	<p>AUC de amprenavir: sin alteraciones significativas C_{máx} de amprenavir: sin alteraciones significativas C_{mín} de amprenavir ↓19 (↓32 a ↓5)^a</p> <p>AUC de nevirapina ↑14 (↑5 a ↑24)^a C_{máx} de nevirapina ↑13 (↑3 a ↑24)^a C_{mín} de nevirapina ↑22 (↑10 a ↑35)^a</p>	<p>No se requieren ajustes de dosis cuando VIRAMUNE® se coadministra con 700/100 mg de fosamprenavir/ritonavir BID</p>
<p>Indinavir 800 mg q8h (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>AUC de indinavir ↓31 (↓64 a ↑30) C_{máx} de indinavir ↓15 (↓53 a ↑55) C_{mín} de indinavir ↓44 (↓77 a ↑39)</p> <p>No se detectó ningún cambio clínicamente relevante en los niveles plasmáticos de nevirapina.</p>	<p>No se han alcanzado conclusiones clínicas definitivas respecto del posible impacto de la coadministración de VIRAMUNE® e indinavir. Deberá considerarse un aumento en la dosis de indinavir a 1000 mg q8h cuando indinavir se administre con VIRAMUNE® 200 mg BID; sin embargo, no existen en la actualidad datos disponibles para establecer que la actividad antiviral a corto o largo plazo de indinavir 1000 mg q8h con VIRAMUNE® 200 mg BID diferirá de la de indinavir 800 mg q8h con VIRAMUNE® 200 mg BID. En la actualidad, indinavir por lo general se coadministra con RTV. Existen datos clínicos limitados sobre la interacción de VIRAMUNE® con indinavir/ritonavir.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (NVP 200 mg BID)</p>	<p><u>En adultos VIH positivos:</u> AUC de lopinavir ↓27 C_{máx} de lopinavir ↓19 C_{mín} de lopinavir ↓46</p>	<p>Si bien la relevancia clínica de esta observación no se ha establecido por completo, se recomienda un aumento en la dosis de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 cápsulas) dos veces al día tomadas junto con las comidas en combinación con VIRAMUNE®.</p>

<p>Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² BID (NVP 7 mg/kg o 4 mg/kg QD x 2 semanas; BID x 1 semana)</p>	<p><u>Pacientes pediátricos:</u> Los resultados de un estudio farmacocinético fueron coherentes con los hallazgos en adultos: AUC de lopinavir ↓22 (↓44 a ↑9)^a C_{máx} de lopinavir ↓14 (↓36 a ↑16)^a C_{mín} de lopinavir ↓55 (↓75 a ↓18)^a</p>	<p>Para los niños, deberá considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m² dos veces al día junto con las comidas cuando se utiliza en combinación con VIRAMUNE®, particularmente para los pacientes en los cuales se sospecha una menor sensibilidad al lopinavir/ritonavir.</p>
<p>Nelfinavir 750 mg TID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>Nelfinavir: Sin cambios clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos luego de la adición de nevirapina. Exposición total a nelfinavir más el metabolito AG1402: AUC ↓20 (↓72 a ↑128) C_{máx} ↓12 (↓61 a ↑100) C_{mín} ↓35 in (↓90 a ↑316) Nevirapina: En comparación con los controles históricos, los niveles aparentemente no se modificaron.</p>	<p>No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con nelfinavir.</p>
<p>Ritonavir 600 mg BID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>La coadministración no provoca un cambio clínicamente significativo en los niveles plasmáticos de ritonavir o nevirapina. AUC de ritonavir ↔ C_{máx} de ritonavir ↔ C_{mín} de ritonavir ↔</p>	<p>No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con ritonavir.</p>
<p>Saquinavir 600 mg TID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 21 días)</p>	<p>AUC de saquinavir ↓38 (↓47 a ↓11)^a C_{máx} de saquinavir ↓32 (↓44 a ↓6)^a C_{mín} de saquinavir §</p>	<p>VIRAMUNE® no debe administrarse con saquinavir si no se coadministra con ritonavir. (Véase asimismo la sección “Advertencias y precauciones especiales”).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>Los limitados datos disponibles de la cápsula de gel blando de saquinavir potenciada con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.</p>	<p>No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con saquinavir coadministrado con ritonavir.</p>

<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID (NVP 200 mg BID)</p>	<p>No se ha llevado a cabo un estudio específico de interacción medicamentosa. Los limitados datos disponibles a partir de un estudio de fase IIa efectuado en pacientes infectados por VIH han indicado una reducción clínicamente no significativa del 20 % de la C_{\min} de TPV. No se prevé una interacción significativa entre nevirapina y tipranavir coadministrados con una dosis baja de ritonavir.</p>	<p>No se requieren ajustes de la dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tipranavir coadministrado con ritonavir.</p>
---	--	---

Inhibidores de la fusión

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Enfuvirtida	No se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP450 administrados en forma concomitante.	Dada la vía metabólica de enfuvirtida, no se prevé una interacción. Por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis cuando se coadministra enfuvirtida con VIRAMUNE®.
Maraviroc 300 mg Dosis Única (Nevirapina 200 mg BID)	AUC de maraviroc ↔ C _{máx} de maraviroc ↑ En comparación con los controles históricos Las concentraciones de nevirapina no se midieron; no se prevé ningún efecto sobre ellas.	La comparación con la exposición de los controles históricos sugiere que maraviroc 300 mg dos veces al día y VIRAMUNE® pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.

Inhibidores de la integrasa

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Raltegravir	No existen datos clínicos disponibles.	Dada la vía metabólica de raltegravir, no se prevé interacción. Por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis cuando se coadministra raltegravir con VIRAMUNE®.
Elvitegravir/ cobicistat	Esta interacción no ha sido estudiada. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A, inhibe significativamente enzimas hepáticas, como también otras vías metabólicas. Por lo tanto, la coadministración probablemente daría como resultado niveles plasmáticos alterados de cobicistat y Viramune.	La coadministración de VIRAMUNE® con elvitegravir en combinación con cobicistat no está recomendada (véase también la sección “Advertencias y precauciones especiales”)

Antivirales para hepatitis B y C

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	Los interferones no poseen efecto conocido sobre CYP3 A4 o 2B6. No se espera una interacción	Los interferones y VIRAMUNE® pueden ser coadministrados sin ajuste de dosis.

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

	medicamentosa clínicamente relevante.	
Entecavir	Entecavir no es un sustrato, inductor o inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción medicamentosa clínicamente relevante.	Entecavir y VIRAMUNE® pueden ser coadministrados sin ajuste de dosis.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción medicamentosa clínicamente relevante.	Telbivudina y VIRAMUNE® pueden ser coadministrados sin ajuste de dosis.
Adefovir	Resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un leve antagonismo de nevirapina por adefovir (véase también la sección “Propiedades Farmacológicas”), esto no ha sido confirmado en ensayos clínicos y no se espera reducción de eficacia. Adefovir no afectó ninguna de las isoformas comunes de CYP conocidas por su papel en el metabolismo humano de drogas, y es excretado por vía renal. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.	Adefovir y VIRAMUNE® pueden ser coadministrados sin ajuste de dosis.
Ribavirin	Resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un leve antagonismo de nevirapina por rivavirin (véase también la sección “Propiedades Farmacológicas”), esto no ha sido confirmado en ensayos clínicos y no se espera reducción de eficacia. Ribavirin no inhibe a las enzimas del citocromo P450, y no hay evidencia de estudios de toxicidad de que ribavirin induce enzimas hepáticas. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.	Ribavirin y VIRAMUNE® pueden ser coadministrados sin ajuste de dosis.

Antibióticos

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
---------------------------------	-------------	---

<p>Claritromicina 500 mg BID (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>AUC de claritromicina ↓31 (↓57 a ↑9) C_{mín} de claritromicina ↓56 (↓92 a ↑126)</p> <p>AUC del metabolito 14-OH de la claritromicina ↑42 (↓41 a ↑242) C_{máx} del metabolito 14-OH de la claritromicina ↑47 (↓39 a ↑255)</p> <p>AUC de nevirapina ↑26 C_{máx} de nevirapina ↑24 C_{mín} de nevirapina ↑28 En comparación con los controles históricos.</p>	<p>No se recomienda un ajuste de dosis para la claritromicina ni para VIRAMUNE® cuando estos dos medicamentos se coadministran. Sin embargo, se recomienda un monitoreo estrecho de las anomalías hepáticas. No obstante, al tratar un paciente por un complejo mycobacterium avium-intracellulare deberá considerarse un tratamiento alternativo a la claritromicina, dado que el metabolito activo no es eficaz en este caso.</p>
<p>Rifabutina 150 o 300 mg QD (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>AUC de rifabutina ↑17 (↓53 a ↑191) C_{máx} de rifabutina ↑28 (↓44 a ↑195)</p> <p>AUC del metabolito 25-O-desacetilrifabutina ↑24% (↓83 a ↑787) C_{máx} del metabolito 25-O-desacetilrifabutina ↑29% (↓67 a ↑400).</p> <p>Se informó un aumento clínicamente no relevante en la depuración aparente de nevirapina (a razón de un 9 %) en comparación con los datos farmacocinéticos históricos.</p>	<p>No es necesario un ajuste de dosis cuando rifabutina y VIRAMUNE® se coadministran. Dada la alta variabilidad entre sujetos observada, algunos pacientes pueden experimentar grandes incrementos de la exposición a rifabutina y pueden tener un mayor riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, deberá tenerse precaución en el caso de la administración concomitante.</p>
<p>Rifampicina 600 mg QD (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>C_{máx} y AUC de rifampicina: sin cambios significativos</p> <p>AUC de nevirapina ↓58 C_{máx} de nevirapina ↓50 C_{mín} de nevirapina ↓68 en comparación con los datos históricos.</p>	<p>VIRAMUNE® y rifampicina no deben utilizarse en combinación. Existen datos clínicos limitados con un ajuste de dosis para VIRAMUNE® cuando se coadministra con rifampicina. (Véase asimismo la sección “Advertencias y precauciones especiales”). Los médicos que necesiten tratar pacientes que estén coinfectados con tuberculosis y que estén recibiendo un régimen que contenga VIRAMUNE® pueden considerar el uso de rifabutina en su reemplazo.</p>

Antifúngicos

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
Fluconazol 200 mg QD (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)	AUC de fluconazol ↔ C _{máx} de fluconazol ↔ C _{mín} de fluconazol ↔ Exposición a nevirapina: ↑100 % en comparación con los datos históricos donde nevirapina se administró sola.	Debido al riesgo de una mayor exposición a VIRAMUNE®, deberá tenerse precaución si los medicamentos se administran en forma concomitante, y los pacientes deberán ser sometidos a un estrecho monitoreo.
Itraconazol 200 mg QD (NVP 200 mg QD)	AUC de itraconazol ↓61 C _{máx} de itraconazol ↓38 C _{mín} de itraconazol ↓87 No existió una diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	Deberá considerarse un ajuste de dosis para itraconazol cuando estos dos agentes se administren en forma concomitante.
Ketoconazol 400 mg QD (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)	AUC de ketoconazol ↓72 (↓95 a ↑101) C _{máx} de ketoconazol ↓44 (↓86 a ↑158) Niveles plasmáticos de nevirapina: ↑15-28 % en comparación con los controles históricos.	Ketoconazol y VIRAMUNE® no deben administrarse en forma concomitante. (Véase asimismo la sección "Advertencias y precauciones especiales").

Antiácidos

Cimetidina	C _{mín} de nevirapina ↑ 7	Los limitados datos disponibles no sugieren la necesidad de un ajuste de dosis cuando la cimetidina se coadministra con VIRAMUNE®.
------------	------------------------------------	--

Antitrombóticos

Warfarina	La interacción entre la nevirapina y el agente antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad de que se produzcan tanto incrementos como reducciones en el tiempo de coagulación cuando se utilizan de forma concomitante.	El efecto neto de la interacción puede cambiar durante las primeras dos semanas de coadministración o al interrumpir VIRAMUNE® y, por lo tanto, esta instancia amerita un monitoreo estrecho de los niveles de anticoagulación.
-----------	--	---

Anticonceptivos

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
---------------------------------	-------------	---

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

<p>Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) 150 mg cada 3 meses (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>AUC de DMPA ↔ C_{máx} de DMPA ↔ C_{mín} de DMPA ↔</p> <p>AUC de nevirapina ↑20 C_{máx} de nevirapina ↑20</p>	<p>No es necesario un ajuste de dosis cuando DMPA y VIRAMUNE® se coadministran. La coadministración de VIRAMUNE® no alteró los efectos de supresión de la ovulación del DMPA.</p>
<p>Etinil estradiol (EE) 0,035 mg</p> <p>y</p> <p>Noretindrona (NET) 1,0 mg (dosis única)</p> <p>(NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID x 14 días)</p>	<p>AUC de EE ↓20 (↓57 a ↑52) C_{máx} de EE ↔ C_{mín} de EE §</p> <p>AUC de NET ↓19 (↓50 a ↑30) C_{máx} de NET ↓16 (↓49 a ↑37) C_{mín} de NET §</p>	<p>Los anticonceptivos hormonales orales no deben utilizarse como el único método de anticoncepción en mujeres que toman VIRAMUNE® (véase asimismo la sección “Advertencias y precauciones especiales”). No se han establecido las dosis apropiadas para los anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de aplicación) en lo respecta a su seguridad y eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona de depósito, en combinación con VIRAMUNE®.</p>

Analgésicos/Opioides

<p>Metadona Dosificación individual del paciente (NVP 200 mg QD x 14 días; 200 mg BID ≥ 7 días)</p>	<p>AUC de metadona ↓65 (↓82 a ↓32) C_{máx} de metadona ↓50 (↓67 a ↓25)</p>	<p>Se ha informado el acaecimiento del síndrome de abstinencia de narcóticos en pacientes tratados con VIRAMUNE® y metadona en forma concomitante. Los pacientes mantenidos con metadona que comienzan el tratamiento con VIRAMUNE® deberán ser monitoreados en lo que hace a la evidencia de efectos de abstinencia, y la dosis de metadona deberá ajustarse en consecuencia.</p>
---	--	--

Productos a base de hierbas

Fármacos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones respecto de la coadministración
---------------------------------	-------------	---

Hierba de San Juan	Los niveles séricos de nevirapina pueden reducirse por el uso concomitante de una preparación a base de hierbas de Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a la inducción de enzimas del metabolismo del fármaco y/o proteínas de transporte que genera la Hierba de San Juan.	Las preparaciones a base de hierbas que contienen Hierba de San Juan no deben combinarse con VIRAMUNE®. Si el paciente ya se encuentra tomando Hierba de San Juan, deben comprobarse los niveles de nevirapina y, si es posible, los niveles virales, e interrumpir la Hierba de San Juan. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al interrumpir la Hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de VIRAMUNE®. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas luego del cese del tratamiento con Hierba de San Juan (véase asimismo la sección “Contraindicaciones”).
--------------------	---	--

§ = C_{mín} por debajo del nivel detectable del ensayo

↑ = Aumento, ↓ = Disminución, ↔ = Sin Efecto

^a Datos presentados como media geométrica con un intervalo de predicción del 90 % .

Otra información:

Los estudios in vitro efectuados con microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona, rifabutina, rifampicina ni trimetoprima/sulfametoxazol. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron en un grado significativo la formación de los metabolitos hidroxilados de nevirapina. No se han llevado a cabo estudios clínicos.

Uso pediátrico

En los pacientes pediátricos con disfunción renal sometidos a diálisis se recomienda que luego de cada período de diálisis los pacientes reciban una dosis adicional de VIRAMUNE® suspensión oral que representen el 50% de la dosis diaria recomendada que ayudaría a minimizar los efectos de la diálisis sobre la depuración de VIRAMUNE®.

Uso en edad avanzada

Los estudios clínicos de VIRAMUNE® 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.

Uso en 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.

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

Uso en 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).

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 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.

Fertilidad Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos orales como único método de anticoncepción ya que nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver sección: "Precauciones").

Embarazo

Los datos del Registro de Embarazos con Tratamiento Antirretroviral (1171 exposiciones a la nevirapina durante el primer trimestre y 1529 exposiciones a la nevirapina durante el segundo/tercer trimestre a junio de 2021) en relación con las mujeres embarazadas no indican un aumento de malformaciones ni de toxicidad fetal/neonatal.

Puede evaluarse la posibilidad del uso de VIRAMUNE® durante el embarazo, en el caso de que se considere necesario.

No se detectó teratogenicidad observable en los estudios de reproducción realizados en ratas y en conejas preñadas. En las ratas se produjo una disminución significativa del peso corporal fetal con dosis tóxicas para la madre que proporcionan una exposición sistémica aproximadamente un 50 % más alta, sobre la base del AUC, que la observada con la dosis clínica recomendada en humanos. Las posologías correspondientes a la dosis sin efectos adversos observados para las madres y para el desarrollo en las ratas y en las conejas condujo a exposiciones sistémicas equivalentes a las observadas con la dosis diaria recomendada en humanos, o con valores aproximadamente un 50 % más altos, respectivamente, sobre la base del AUC.

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas en torno al tratamiento de la infección por VIH-1.

El Registro de Embarazos con Tratamiento Antirretroviral de los Estados Unidos, en el cual se ha estado inspeccionando los desenlaces de los embarazos desde enero de 1989, sugiere que no existe ninguna señal evidente de defectos de nacimiento relacionados con VIRAMUNE®. Si bien la población del Registro expuesta y monitoreada hasta la fecha no es suficiente para detectar un aumento en el riesgo de defectos relativamente raros, para VIRAMUNE® se ha monitoreado un número de exposiciones durante el primer trimestre que es suficiente para detectar al menos un aumento por un factor de 1,5 en el riesgo de defectos de nacimiento en general. Estos hallazgos deberían proporcionar cierta tranquilidad al momento de brindar orientación a los pacientes.

El uso de VIRAMUNE® comprimidos de liberación inmediata y suspensión oral para la prevención de la transmisión de VIH-1 de madre a hijo ha demostrado ser seguro y efectivo cuando se administran como parte de un régimen que incluye una dosis única oral de 200 mg a las madres durante el trabajo de parto seguida de una dosis única de 2 mg/kg administrada al bebé dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento (véase asimismo la sección “Propiedades farmacológicas”). No existen datos sobre el uso de los comprimidos de liberación prolongada de VIRAMUNE® para la prevención de la transmisión de madre a hijo.

Mujeres embarazadas

En mujeres infectadas por VIH-1 en trabajo de parto, la vida media de la nevirapina luego de una dosis única oral de 200 mg es prolongada (60-70 horas) y la depuración oral es altamente variable ($2,1 \pm 1,5$ L/h), lo cual es coherente con el estrés fisiológico del trabajo de parto (estudios PACTG 250 [n = 17] e HIVNET 006 [n = 21]). La nevirapina atraviesa la barrera placentaria fácilmente, de forma tal que la administración de una dosis de 200 mg a las madres condujo a concentraciones en el cordón umbilical superiores a 100 ng/ml y a una proporción sangre del cordón-sangre materna de $0,84 \pm 0,19$ (n = 36; rango 0,37-1,22).

Dado que la hepatotoxicidad es más frecuente en las mujeres que tienen recuentos de células CD4+ superiores a 250 células/mm³ con un nivel de ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml), estas condiciones deberán tomarse en consideración al momento de la toma de decisiones respecto del tratamiento (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”). No existe evidencia suficiente que permita afirmar que la ausencia de un riesgo incrementado de toxicidad en las mujeres previamente tratadas que inician el tratamiento con VIRAMUNE® con una carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4+ superiores a 250 células/mm³ sea también aplicable al caso de las mujeres embarazadas. Todos los estudios aleatorizados que abordaron este tema excluyeron específicamente a las mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas estuvieron subrepresentadas en los estudios de cohortes y también en los metaanálisis.

Neonatos

En neonatos que reciben una dosis oral de 2 mg/kg de suspensión de nevirapina dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento, que nacieron de las mujeres infectadas por VIH-1 a las que se les administró una dosis única de 200 mg durante el trabajo de parto, la media geométrica de la vida media de nevirapina fue de 47 horas (n = 36). Los niveles plasmáticos se mantuvieron por encima de los 100 ng/ml durante la primera semana de vida (estudios PACTG 250 [n = 17] e HIVNET 006 [n = 19]).

Lactancia

2023 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Los resultados de 2 estudios farmacocinéticos (ACTG 250 e HIVNET 006) han demostrado que la nevirapina atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En el estudio ACTG 250, las muestras de leche materna recolectadas en 3 de 10 mujeres embarazadas infectadas por VIH-1 (con una mediana de 5,8 horas antes del parto) demostraron una mediana de proporción de la concentración de nevirapina en la leche materna con respecto a aquella del suero materno de 76 % (54-104 %).

Los resultados del estudio HIVNET 006 (n = 20) indican una mediana de proporción de la concentración en la leche materna respecto de la concentración plasmática materna de 60,5 % (25-122 %), luego de una dosis única oral de 200 mg de nevirapina.

En concordancia con la recomendación de que las madres infectadas con VIH-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH, las madres deberán interrumpir el amamantamiento cuando reciban VIRAMUNE®.

Fertilidad

En estudios de toxicología reproductiva, se observó evidencia de un deterioro de la fertilidad en ratas hembra con dosis que proporcionan una exposición sistémica, sobre la base del AUC, aproximadamente equivalente a la proporcionada por la dosis clínica recomendada de VIRAMUNE®.

No se dispone de datos en seres humanos sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:

No existen estudios específicos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Sin embargo, deberá advertirse a los pacientes que pueden experimentar efectos indeseables, como por ej. fatiga, durante el tratamiento con VIRAMUNE®. Por lo tanto, debe indicarse a los pacientes que tengan precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan fatiga, deberán evitar las tareas potencialmente peligrosas, como conducir vehículos u operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Además de las erupciones cutáneas y las anomalías en las pruebas de función hepática, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de VIRAMUNE® que se registraron con mayor frecuencia en todos los ensayos clínicos fueron náuseas, fatiga, fiebre, cefalea, vómitos, diarrea, dolor abdominal y mialgia. En casos muy raros, pueden asociarse cuadros de anemia y neutropenia con el tratamiento de VIRAMUNE®. La artralgia se ha informado como un evento independiente en casos raros en pacientes tratados con regímenes que contenían VIRAMUNE®.

Piel y tejido subcutáneo

La toxicidad clínica más frecuente de VIRAMUNE® es la erupción cutánea. Las reacciones cutáneas graves o potencialmente mortales ocurren con una frecuencia de aproximadamente el 2 % (véase la tabla 7). Estas incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y, raramente, necrólisis

epidérmica tóxica (TEN), que ocurren casi exclusivamente dentro de las primeras seis semanas del tratamiento. Sobre la base de un denominador de 2861 pacientes de ensayos clínicos tratados con comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE®, la incidencia general de SJS fue del 0,3 % (9/2861).

La experiencia poscomercialización ha demostrado que las reacciones adversas más serias son el síndrome Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la insuficiencia hepática/hepatitis seria y el síndrome de hipersensibilidad, caracterizado por erupción cutánea con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, más compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Las erupciones ocurren en forma independiente o en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad caracterizado por una erupción cutánea con síntomas constitucionales tales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, más compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Se han informado casos mortales de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad.

Tabla 7: Riesgo de erupción cutánea (%) en ensayos clínicos comparativos con placebo en adultos 1,2 hasta las 52 semanas de tratamiento 3, independientemente de la relación causal

	VIRAMUNE®	Placebo
	n = 1374	n = 1331
	%	%
Eventos de erupción cutánea de todos los grados 4	24,0	14,9
Grado 3 o 4 4	1,7	0,2

- 1 Ensayo 1090: El tratamiento de base incluía 3TC para todos los pacientes y combinaciones de NRTI y PI
- 2 Ensayos 1037, 1038 y 1046: El tratamiento de base incluía ZDV y ZDV+ddi; la monoterapia con Viramune® se administró en algunos pacientes.
- 3 % basado en los estimados de probabilidad de Kaplan-Meier
- 4 Sistema de clasificación del NCI

Las erupciones por lo general son leves a moderadas, erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares, con o sin prurito, localizadas en el tronco, cara y extremidades. Se han informado reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia, angioedema y urticaria). La mayoría de las erupciones de cualquier gravedad ocurren dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento.

En el Ensayo 1100.1486 (VERxVE), pacientes sin tratamiento antirretroviral previo recibieron una dosis inicial de VIRAMUNE® de liberación inmediata de 200 mg una vez al día durante 14 días (n = 1068) y luego fueron aleatorizados a recibir ya sea comprimidos de VIRAMUNE® de liberación inmediata de 200 mg dos veces al día o bien comprimidos de VIRAMUNE® de liberación prolongada de 400 mg una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. Los datos de seguridad incluyeron todas las visitas de los pacientes hasta el momento en que el último paciente completó las 144 semanas del ensayo. También se incluyeron datos de seguridad de las visitas de los pacientes en el ensayo abierto de extensión, posterior a la semana 144 (los pacientes en cada grupo de tratamiento que completaron la fase de 144 semanas ciegas podían ingresar). Los eventos de erupción cutánea grave o potencialmente mortal que se consideraron relacionados con el tratamiento de VIRAMUNE® se produjeron en el 1,1 % de los

pacientes durante la fase inicial de tratamiento con VIRAMUNE® de liberación inmediata. Erupción grave ocurrió en 1,4 % y 0,2 % de los grupos de tratamiento con VIRAMUNE® de liberación inmediata y VIRAMUNE® de liberación prolongada, respectivamente, durante la fase aleatorizada. No se informaron eventos de erupciones con riesgo de vida (Grado 4) considerados relacionados a VIRAMUNE®, durante la fase aleatorizada de este estudio. Asimismo, en el ensayo se registraron seis casos de síndrome de Stevens-Johnson, todos excepto uno ocurrieron dentro de los primeros 30 días del tratamiento con VIRAMUNE®.

En el Estudio 1100.1526 (TRANxITION), los pacientes que recibieron el tratamiento de VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg dos veces al día durante al menos 18 semanas fueron aleatorizados ya sea a recibir VIRAMUNE® de liberación prolongada 400 mg una vez al día (n = 295) o bien a permanecer en su tratamiento con VIRAMUNE® de liberación inmediata (n = 148). En este estudio, no se observó erupción cutánea de Grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento.

Sistema hepatobiliar

Las anomalías de los análisis de laboratorio observadas con mayor frecuencia son las elevaciones en los valores de las pruebas de función hepática (LFT), lo cual comprende TGO TGP, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Las elevaciones asintomáticas son las más frecuentes. Se han informado casos de ictericia.

Se han informado casos de hepatitis, hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal y hepatitis fulminante mortal en pacientes tratados con nevirapina en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE®, el riesgo de eventos hepáticos clínicos con VIRAMUNE® al año fue de aproximadamente 2 veces los del placebo.

En el Ensayo 1100.1486 (VERxVE), pacientes sin tratamiento previo recibieron una dosis inicial de VIRAMUNE® de liberación inmediata de 200 mg una vez al día durante 14 días y luego fueron aleatorizados ya sea a recibir VIRAMUNE® de liberación inmediata 200 mg dos veces al día o VIRAMUNE® de liberación prolongada 400 mg una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. Los pacientes se enrolaron con recuentos de CD4+ < 250 células/mm³ en el caso de las mujeres y < 400 células/mm³ en el caso de los hombres. [113] Los datos sobre los síntomas potenciales de los eventos hepáticos se recabaron prospectivamente en este ensayo. Los datos de seguridad incluyen todas las visitas del paciente efectuadas hasta el momento en que el último paciente completó la semana 144 del estudio. La incidencia de eventos hepáticos sintomáticos durante la fase inicial de tratamiento con VIRAMUNE® de liberación inmediata fue del 0,5 %. Luego del período inicial, la incidencia de eventos hepáticos sintomáticos fue del 2,4 % en el grupo de VIRAMUNE® de liberación inmediata y del 1,6 % en el grupo de VIRAMUNE® de liberación prolongada. En general, hubo una incidencia comparable de los eventos hepáticos sintomáticos entre los hombres y mujeres enrolados en el estudio VERxVE.

En el Estudio 1100.1526 (TRANxITION), no se observaron eventos hepáticos clínicos de Grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento.

Los aumentos en los niveles de TGO o TGP y/o la seropositividad para hepatitis B y/o C se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos tanto para los grupos de VIRAMUNE® de liberación inmediata como para los grupos de control. El riesgo de eventos hepáticos al año de tratamiento con VIRAMUNE® de liberación inmediata fue inferior al 2 % entre los pacientes con negatividad para hepatitis B y/o C.

Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un período crítico que requiere de un
2023 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.

monitoreo estrecho. El riesgo de eventos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas del tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa pasado este período y el monitoreo debe continuar a intervalos frecuentes durante todo el tratamiento. (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

La hepatitis clínica puede ser aislada o puede asociarse con erupción cutánea y/o síntomas constitucionales adicionales.

Para el monitoreo de las pruebas de función hepática, véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”.

Pacientes pediátricos

La seguridad se ha evaluado en 361 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 de entre 3 días y 19 años de edad. La mayoría de estos pacientes recibieron VIRAMUNE® en combinación con ZDV o ddl, o ZDV + ddl en dos estudios. En un ensayo de diseño abierto, BI 882 (ACTG 180), 37 pacientes se sometieron a seguimiento durante una media de 33,9 meses (rango de 6,8 meses a 5,3 años, incluyendo el ensayo de seguimiento a largo plazo BI 892).

En el estudio ACTG 245, un estudio doble ciego comparativo con placebo, 305 pacientes con una media de edad de 7 años (rango: 10 meses a 19 años) recibieron tratamiento combinado con VIRAMUNE® durante al menos 48 semanas en una dosis de 120 mg/m² una vez al día durante dos semanas seguido de 120 mg/m² dos veces al día de allí en adelante. Los eventos adversos relacionados con VIRAMUNE® que se informaron con mayor frecuencia fueron similares a los observados en los adultos, con la excepción de granulocitopenia, que se observó con una frecuencia más alta en los niños. Dos pacientes tratados con VIRAMUNE® en estos estudios experimentaron síndrome Stevens-Johnson o transición al síndrome Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica. Ambos pacientes se recuperaron luego de la interrupción del tratamiento con VIRAMUNE®.

En la vigilancia poscomercialización, la anemia se ha observado con mayor frecuencia en los niños.

Prevención de la transmisión vertical

La seguridad de VIRAMUNE® cuando se administra como una dosis única de 200 mg (dos dosis en un estudio) a mujeres embarazadas infectadas por VIH-1 al comienzo del trabajo de parto, y como una dosis única de 2 mg/kg (6 mg en un estudio) de suspensión de VIRAMUNE® administrada al bebé dentro de las primeras 72 horas de vida, se ha evaluado en más de 950 pares de madres-bebés en ensayos clínicos aleatorizados comparativos. El seguimiento de los bebés osciló entre 6 semanas y 18 meses tras la administración de una dosis única. Se observaron tasas bajas similares de eventos adversos en los grupos de control y en los grupos de VIRAMUNE® en estos estudios. En las madres y los bebés no hubo ningún evento de erupción cutánea seria ni eventos hepáticos que se consideraran relacionados con VIRAMUNE®.

En el caso de que Viramune se utilice en dosis únicas para prevenir la VIH-1, no puede excluirse el riesgo de hepatotoxicidad en la madre y en el niño.

Listado de reacciones adversas

En resumen, el listado de efectos secundarios que es dable esperar con el tratamiento de VIRAMUNE® incluye lo siguiente:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Granulocitopenia, anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, reacción anafiláctica, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria)

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal), hepatitis fulminante (que puede ser mortal), ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, síndrome Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica (que puede ser mortal), angioedema, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Pirexia, fatiga

Laboratorio

Valores anormales en las pruebas de función hepática (elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de las transaminasas, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de la gamma-glutamil transferasa, elevación de las enzimas hepáticas, hipertransaminasemia), disminución del fósforo sanguíneo, aumento de la tensión arterial.

No existen nuevas reacciones adversas al medicamento para VIRAMUNE® de liberación prolongada que no se hayan identificado previamente para VIRAMUNE® comprimidos de liberación inmediata y suspensión oral.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de VIRAMUNE®. Se han registrado casos de sobredosis con VIRAMUNE® de liberación inmediata con dosis de entre 800 y 6000 mg por día durante un período de hasta 15 días. Los pacientes han experimentado edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltrados pulmonares, erupción cutánea, vértigo, vómitos, elevación de las transaminasas y descenso de peso. Todos los síntomas cedieron tras la interrupción 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."

IF-2023-135085902-APN-DTD#JGM

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:

Envase con 240 ml de suspensión oral.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

WEST WARD COLUMBUS INC., 1809 Wilson Road en Columbus, Ohio 43228, USA
Industria Estadounidense

En Argentina

Importado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

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

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**Fecha de última revisión:**

V.18



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-50479043 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:28:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:28:18 -03:00