



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 4390

BUENOS AIRES, 23 JUN 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008212-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Boehringer Ingelheim International GmbH en representación de Boehringer Ingelheim S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VIRAMUNE / NEVIRAPINA, forma farmacéutica y concentración: comprimidos 200mg - suspensión oral 50mg/5ml, CERTIFICADO Nº 45.798.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 215 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 4390

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de proyectos de prospectos de fojas 81 a 206 para la Especialidad Medicinal denominada VIRAMUNE / NEVIRAPINA, forma farmacéutica y concentración: comprimidos 200mg - suspensión oral 50mg/5ml, propiedad de la firma Boehringer Ingelheim International GmbH en representación de Boehringer Ingelheim S.A. anulando los anteriores.

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

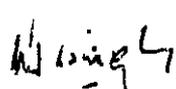
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-008212-11-8

DISPOSICION N°

4390

m.b.

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



ORIGINAL



**VIRAMUNE®  
NEVIRAPINA**

Comprimidos 200 mg  
Suspensión oral 50 mg/5 ml

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

**Cada comprimido contiene:**

Nevirapina 200 mg en un excipiente de celulosa microcristalina, lactosa, povidona K25, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, estearato magnésico, c.s.

**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.

**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.

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).

Farm. Marisa A. Carcione  
APODERADO  
OFICINA REGULATORIA LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FARRÚ  
Directora Técnica  
Tel. 14556

ORIGINAL



Boehringer  
Ingelheim 3902

**ACCION FARMACOLOGICA:**

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

En los estudios clínicos, VIRAMUNE® se ha asociado con un aumento del colesterol HDL y una mejoría general en el cociente de colesterol total : colesterol HDL, lo cual en la población general se consideraría asociado con un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ausencia de estudios clínicos específicos con VIRAMUNE® sobre la modificación del riesgo cardiovascular en los pacientes infectados con virus HIV, se desconoce el impacto clínico de estos hallazgos. Se debe guiar la selección de drogas antirretrovirales primordialmente por su eficacia antiviral.

*Actividad antiviral (in vitro):*

La actividad antiviral in vitro de la nevirapina ha sido evidenciada en una variedad de líneas celulares incluyendo células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos, y líneas celulares linfoblastoides. En estudios recientes usando linfocitos de sangre de cordón umbilical humano y 293 células humanas embrionarias de riñón, el valor de la concentración Inhibitoria 50 (concentración inhibitoria del 50%, IC 50) presentó un rango de 14-320 nM en aislamientos de HIV-1 clínicos y de laboratorio.

Nevirapina exhibió una actividad antiviral in vitro contra aislamiento de HIV-1 del grupo M, clases A, B, C, D, F, G y H y de formas recombinantes circulantes (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG y CRF12\_BF (valor Medio de IC50 de 63 nM). Nevirapina no presentó actividad antiviral in vitro para aislamiento de grupo O de HIV-1 y HIV-2.

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

*Resistencia:*

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

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

Farm. Marisa A. Carcione  
APODERADO

COMITÉ REGULATORIOS LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FARRÚ  
Dirección Técnica  
B. N. 14508



23

Se produjeron cambios fenotípicos y genotípicos en aislamientos de HIV 1 de pacientes tratados con VIRAMUNE® (n=24) o VIRAMUNE® + zidovudina (n=14) que fueron monitorizados en estudios de Fase I/II al cabo de 1 a 12 semanas. Luego de una semana de tratamiento con VIRAMUNE® como monoterapia, aislamientos 3/3 pacientes presentaron disminución de la susceptibilidad in vitro a la nevirapina; una o más mutaciones RT al aminoácido en las posiciones 103,106,108,181,188 y 190 fueron detectadas en algunos pacientes dentro de las primeras 2 semanas de haber iniciado el tratamiento.

A la semana 8° de monoterapia con VIRAMUNE®, el 100 % de los pacientes ensayados presentaban aislados de HIV con una disminución de la sensibilidad a la nevirapina >100 veces, in vitro, comparado con el nivel basal y una o mas mutaciones de resistencia RT asociados a nevirapina; 19 de 24 pacientes (80%) presentaron mutaciones en la posición 181 independientemente de la dosis.

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

*Resistencia en Prevención de Transmisión Vertical Madre-Hijo:*

Se detectaron mutaciones de resistencia a la nevirapina dentro de las 6 a 8 semanas, luego de la administración de una dosis única en 21 de 111 mujeres testeadas en HIVNET012 (19%). La mutación K103N fue la más frecuentemente detectada en esas mujeres (57%), seguidas de un mix de K103N y Y181C (19%).

No se detectaron mutaciones asociadas a nevirapina en ninguna de las mujeres (n=11) quienes presentaban mutaciones en la semanas 6-8 y quienes eran re-testeadas a los 12 a 24 meses posteriores al parto.

Cuando se testaron a los niños infectados en el HIVNET012, 11 de 24 (46%) presentaron resistencia a la nevirapina, siendo la mutación Y181C la más frecuente. No se detectaron mutaciones a la nevirapina en ningún niño (n=7) quienes tenían mutaciones detectadas a las 6 a 8 semanas de edad, y eran re-testeados a los 12 meses de edad.

En un estudio en el que las mujeres que habían recibido una dosis única de nevirapina para la prevención de la transmisión de madre a hijo fueron tratados con VIRAMUNE® en combinación con otros antirretrovirales, 29 de 123, 24%, experimentaron fracaso virológico, y cinco (38%) de 13 mujeres con VIH-1 con resistencia basal detectada a VIRAMUNE®, también experimentaron fracaso virológico.

A partir de un estudio en el que los niños de madres infectadas por el VIH recibieron placebo o una dosis única de nevirapina (30 niños infectados por el VIH, 15 que habían recibido placebo y 15 que habían recibido nevirapina), los mismos fueron subsecuentemente tratados con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Después de 6 meses de tratamiento con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, se presentó fracaso virológico en un número significativamente mayor de niños que habían

Farm. Marisa A. Carcione  
AFODÉRADO  
COMITÉ REGULADOR LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. DOMINA FARRÚ  
Directora Técnica  
M.N. 14556



4390

24

recibido previamente una dosis única de nevirapina (10 de 15), que en los que anteriormente habían recibido placebo (1 de 15). La combinación de otros antirretrovirales con una dosis única nevirapina atenúa la aparición de resistencia a la nevirapina.

**Resistencia Cruzada:**

Se ha observado *In vitro* una rápida aparición de cepas de VIH que presentan resistencia cruzada a los NNRTI. Los datos sobre resistencia cruzada entre el NNRTI nevirapina y los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa son muy limitados. En cuatro pacientes, los aislados resistentes a la zidovudina ensayados *in vitro* mantenían la sensibilidad a la nevirapina y, en seis pacientes, los aislados resistentes a la nevirapina eran sensibles a la zidovudina y didanosina. La resistencia cruzada entre nevirapina e inhibidores de la proteasa HIV es improbable, debido a que las enzimas blanco involucradas son diferentes.

Se espera resistencia cruzada a delavirdina y efavirenz luego de fracaso virológico con nevirapina. Dependiendo de los resultados de las pruebas de resistencia, podrá ser administrado subsecuentemente un esquema que incluya etravirine

Nevirapina no debe ser utilizada sola o adicionada a otro único agente para el tratamiento del HIV. Así como en los otros análogos no nucleósidos el uso de nevirapina sola produce la emergencia rápida de virus resistentes.

La elección de un nuevo agente antiviral para usar en combinación con la nevirapina, debe ser tomada en consideración por una potencial resistencia cruzada. Cuando se discontinúa un tratamiento antiviral que contiene nevirapina debe tenerse en cuenta la vida media prolongada de la misma. Si los otros antivirales presentan vida media más corta que la nevirapina, una baja concentración de nevirapina puede persistir por semanas o más y puede producirse resistencia viral subsecuente.

**FARMACOCINETICA:**

**Adultos:**

La nevirapina se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral (>90%) en voluntarios sanos y en adultos con infección de HIV-1. La biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos después de la administración de una dosis única fue de  $93 \pm 9\%$  (media  $\pm$  Desviación Estándar) para un comprimido de 50 mg y de  $91 \pm 8\%$  para una solución oral. A las 4 horas de la administración de una dosis única de 200 mg por vía oral se obtuvieron concentraciones plasmática máximas de  $2 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  ( $7.5 \mu\text{M}$ ).

Tras la administración de dosis múltiples de 200 a 400 mg/día, las concentraciones máximas parecen aumentar en forma lineal en el rango de 200 – 400 mg. Con una dosis de 400 mg/día se logran concentraciones mínimas en estado estable de  $4,5 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$  ( $17 \pm 7 \mu\text{M}$ ) (n=242).

La absorción de la nevirapina no se ve afectada con la ingesta de alimentos, antiácidos o medicamentos formulados a base de algún agente alcalinizante (Ej, didanosina).

Farm. Marisa A. Carcione  
APODERADO  
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FARRÚ  
Dirección Técnica  
M.N.: 14558

ORIGINAL

Boehringer  
Ingelheim

43901

25

*Distribución:*

La nevirapina es altamente lipofílica y se encuentra esencialmente en estado no ionizado en la circulación a un pH fisiológico. Después de su administración intravenosa a adultos sanos, su volumen aparente de distribución en estado de equilibrio ( $V_{dEE}$ ) es de  $1.21 \pm 0.09$  L/kg, lo que sugiere que se distribuye ampliamente en el ser humano. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se encuentra en leche materna. Se une a las proteínas plasmáticas en cerca del 60%, en un rango de la concentración plasmática de 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo ( $n=6$ ) corresponden a un 45 % ( $\pm 5\%$ ) de las concentraciones plasmáticas, con una tasa aproximadamente igual a la fracción no unida a las proteínas plasmáticas.

*Metabolismo y Eliminación:*

En estudios *in vivo* en humanos e *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se observó que la nevirapina es extensamente metabolizada por el citocromo P450 (oxidativo) hasta algunos metabolitos hidroxilados. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos sugieren que el metabolismo oxidativo de la nevirapina es mediado principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 a partir de la familia del CYP3A, sin embargo otras isoenzimas pueden jugar un papel secundario en este proceso. En un estudio de balance de masa/excreción realizado en ocho sujetos sanos dosificados hasta el estado estable con 200 mg de nevirapina dos veces al día y posteriormente con una dosis 50 mg de nevirapina radiomarcada con  $^{14}\text{C}$ , se recobro aproximadamente el  $91.4 \pm 10.5\%$  de la dosis radiomarcada, en la orina ( $81.3 \pm 11.1\%$ ) representando la principal ruta de excreción al compararla con la cantidad recuperada en las heces ( $10.1 \pm 1.5\%$ ). Más del 80% de la radioactividad recuperada en la orina fue transformada en el conjugado glucurónico de los metabolitos hidroxilados. Por lo tanto, el metabolismo citocromo P-450, la conjugación con el glucurónico de los metabolitos hidroxilados y la excreción urinaria de los metabolitos glucuronizados representan la principal ruta de biotransformación y excreción de nevirapina en humanos. Solamente una pequeña fracción (<5%) de la radioactividad en orina (representa <3% de la dosis total) fue igual al compuesto original, por lo tanto, la excreción renal juega un rol menor en la eliminación del fármaco inalterado.

La nevirapina ha mostrado ser un inductor del metabolismo enzimático del citocromo P450. La farmacocinética de autoinducción se caracteriza por un incremento de aproximadamente 1.5 a 2 veces la depuración aparente de nevirapina administrada por vía oral como tratamiento continuo a partir de una dosis única durante un intervalo de dos a cuatro semanas con una dosis de 200-400 mg/día. La autoinducción también resultó en la disminución correspondiente en la fase terminal de la vida media de nevirapina en el plasma a partir de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de la dosis múltiple con 200-400 mg/día.

**Sexo:** En un estudio multinacional 2NN, se llevó a cabo un subestudio farmacocinético de una población de 1077 pacientes que incluyó 391 mujeres. Las pacientes mujeres mostraron una depuración menor de nevirapina que el de los pacientes hombres en un 13.8%. Esta diferencia no es considerada clínicamente relevante. El clearance de nevirapina no se vio influido por el peso corporal ni por el índice de masa corporal. El efecto del sexo no puede ser explicado por tamaño del cuerpo.

Farm. Marisa A. Carcione  
COORDERADO  
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. DOMINA FARRÚ  
Directora Técnica  
M.N. 14556

La farmacocinética de la nevirapina en pacientes adultos infectados con HIV-1 no parece cambiar con la edad (rango de 18-68 años) o por la raza (blancos, hispanos o caucásicos). Esta información se derivó de una evaluación de los datos recabados de distintos estudios.

**Disfunción renal:** La farmacocinética de dosis únicas de VIRAMUNE® ha sido comparada en 23 sujetos con disfunción renal leve ( $50 \leq CL_{cr} < 80$  ml/min), moderada ( $30 \leq CL_{cr} < 50$  ml/min) o severa ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) o insuficiencia renal terminal (ESRD) que requiera diálisis, y en 8 sujetos con función renal normal ( $CL_{cr} > 80$  ml/min). La insuficiencia renal (leve, moderada o severa) no dio como resultado cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina. Sin embargo, los sujetos con ESRD que requirieron diálisis mostraron una reducción de 43.5% del área bajo la curva (ABC) de VIRAMUNE® al final de un periodo de exposición de una semana. Existió un acúmulo de los metabolitos hidroxilados de nevirapina en plasma. Los resultados sugieren que una dosis complementaria de 200 mg de VIRAMUNE® posterior a cada diálisis puede ayudar a compensar los efectos de la diálisis sobre la depuración de nevirapina. Por otra parte, los pacientes con  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min no requieren de ajustes de dosificación de VIRAMUNE®.

**Disfunción Hepática:** Un estudio que incluyó 46 pacientes con: insuficiencia hepática leve (n=17: Ishak Score 1-2), moderada (n=20: Ishak Score 3-4) o severa (n=9: Ishak Score 5-6, Child-Pugh A en 8 pacientes y 1 no aplicable a Child-Pugh), y se analizó fibrosis hepática como medida de insuficiencia hepática.

Los pacientes estudiados venían recibiendo como terapia antiviral VIRAMUNE® 200mg dos veces al día en las últimas 6 semanas previas a la toma de muestra farmacocinética, con una media de duración del tratamiento de 3,4 años. En este estudio, la disposición farmacocinética de múltiple dosis y los 5 metabolitos oxidativos de la nevirapina no fueron alterados

Sin embargo, aproximadamente el 15% de esos pacientes con fibrosis hepática presentaban concentraciones mínimas de nevirapina por arriba de 9.000 ng/ml (dos veces mas que la concentración mínima usual). Pacientes con disfunción hepática deben ser monitoreados muy cuidadosamente por la evidencia de la inducción de toxicidad hepática de la droga.

En un estudio farmacocinético de 200mg de nevirapina en una dosis única en pacientes HIV negativo y con disfunción hepática de leve a moderado (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) un incremento significativo de ABC de nevirapina fue observado en un paciente con Child-Pugh B con ascitis sugiriendo que los pacientes con disfunción hepática y ascitis puede tener riesgo de acumulación de la nevirapina en la circulación sistémica.

Debido a que nevirapina a dosis múltiples induce su propio metabolismo, este estudio a dosis única puede que no refleje el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética a dosis múltiples (Ver Advertencias y Precauciones).

En el estudio multinacional 2NN, se realizó un subestudio farmacocinético en una población de 1077 pacientes de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina un 13,8 % inferior al observado en los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no

Farm. Marisa A. Carcione  
AP. DEREGADO  
COMISIÓN REGULATORIA LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FARRÚ  
Directora Técnica  
M.N. 11300

4390 88

parece modificarse con la edad (rango 19-68 años) o raza negros, hispanos o caucásicos). Viramune no ha sido investigado específicamente en pacientes de edad superior a 65 años.

#### En Pacientes Pediátricos:

Datos concernientes a los parámetros farmacocinéticos de la nevirapina han sido derivado de dos grandes fuentes: un estudio en pacientes pediátricos, de 48 semanas en Sudáfrica, con 123 pacientes HIV-1 positivo, naive de tratamiento antiretroviral, con edades comprendidas entre 3 meses a 16 años de edad y un análisis consolidado de 5 estudios de Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) con 495 pacientes con edades entre los 14 días y los 19 años.

Los resultados del estudio de 48 semanas en Sudáfrica, confirmo que tanto la dosis de 4/7 mg/kg y 150 mg/m<sup>2</sup> fue bien tolerada y efectiva en el tratamiento antiretroviral de pacientes pediátricos naive. Una marcada mejoría en el porcentaje de células CD4+ fue observada durante las 48 semanas en ambos grupos de dosis. Así como ambos regímenes de dosis fueron efectivos en reducir la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observaron efectos de seguridad no esperado en ninguno de lo grupos de dosis.

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edades entre 0,77 – 13,7 años) del grupo de farmacocinética intensiva, demostró que el aclaramiento de nevirapina aumentó al aumentar la edad, en consonancia con el aumento de la superficie corporal. La administración de dosis de nevirapina de 150 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> cada día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4-6 µg/ml (como se había previsto a partir de los datos en adultos). Además, 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 (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), permitió la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n=17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro del rango observado en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, particularmente en el segundo mes de edad.

#### DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

##### Comprimidos y suspensión oral:

Considérese que cada mililitro de la suspensión contiene 10 mg de nevirapina o sea que 1 mg = 0,1 ml de suspensión. La dosis de VIRAMUNE® recomendada es:

**Pacientes adultos:** La dosis recomendada de VIRAMUNE® es 1 comprimido de 200 mg por día, durante los primeros 14 días (este período de dosificación inicial es imprescindible pues disminuye la posibilidad de rash cutáneo), siguiendo posteriormente con 1 comprimido de 200 mg dos veces por día, combinado con al menos dos fármacos antirretrovirales. VIRAMUNE® se puede tomar con o sin alimentos. Para los tratamientos administrados concomitantemente, se recomienda seguir el dosaje y monitoreo indicados por los fabricantes.

Farm. **Marisa A. Carcione**  
 APODERADO  
 COMISIÓN REGULATORIA LATINOAMÉRICA  
 BOEHRINGER INGELHEIM

  
 Farm. **ROMINA FARRÚ**  
 Dirección Técnica  
 M.N. 14558

**ORIGINAL**



**Boehringer  
Ingelheim**

4390 2

**Suspensión:**

**Pacientes Pediátricos:** La dosis diaria total no debe exceder los 400 mg (40 ml) en ningún paciente. VIRAMUNE® puede administrarse en pacientes pediátricos en base tanto a la superficie como al peso corporal, tal y como se indica a continuación:

En base a la superficie corporal, utilizando la fórmula de Mosteller, la dosis oral recomendada en pacientes pediátricos de todas las edades es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 150 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

Cálculo del volumen de VIRAMUNE® suspensión oral (50mg/5ml) requerido en aquellos pacientes pediátricos cuya pauta de dosificación se calcule en función de la superficie corporal a razón de 150 mg/m<sup>2</sup>:

Rango de superficie corporal (m <sup>2</sup> )	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

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

Fórmula de Mosteller: Superficie corporal (m<sup>2</sup>) =

En base al peso corporal, la dosis oral recomendada en pacientes pediátricos de hasta 8 años de edad es 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 7 mg/kg dos veces al día.

Para pacientes de 8 años y mayores, la dosis recomendada es 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 4 mg/kg dos veces al día.

Calculo del volumen de VIRAMUNE® suspensión oral (50 mg/ml) requerido en pacientes pediátricos tras el periodo inicial de dos semanas:

Rango de peso (kg) en pacientes < 8 años recibiendo 7 mg/kg en base al peso corporal.	Rango de peso (kg) en pacientes ≥ 8 años recibiendo 4 mg/kg en base al peso corporal.	Volumen (ml)
1.79 – 5.36	3.13 – 9.38	2.5
5.36 – 8.93	9.38 – 15.63	5
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

Farm. Marisa A. Carcione  
APODERADO  
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FARRÚ  
Directora  
Médica

23.21 – 26.79  
26.79+

40.62– 46.88  
46.88+

17.5  
20

4300 29

En un grupo de pacientes pediátricos menores a tres meses de edad (n=17), las concentraciones plasmáticas de nevirapina fueron dentro del rango observado tanto en los adultos como en el resto de la población pediátrica, pero tuvieron mayor variabilidad interpaciente, especialmente en los niños de 2 meses 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.

**Para la prevención de la transmisión de VIH de madre a hijo:**

Se indica a la madre, tan pronto como sea posible luego del inicio de trabajo de parto, una dosis única de 200 mg por vía oral, y al recién nacido, una dosis única de 2 mg/Kg por vía oral, en el transcurso de las 72 horas después del nacimiento. Si la madre recibió su dosis de VIRAMUNE® al menos dos horas antes del parto, el recién nacido debe recibir la dosis única vía oral de 2 mg/kg inmediatamente después de su nacimiento y una segunda dosis vía oral de VIRAMUNE® de 2 mg/kg dentro de 24-72 horas después de la primera dosis.

La suspensión oral de VIRAMUNE® debe agitarse bien previo a su administración. Es importante

que se administre la exacta cantidad indicada utilizando la jeringa de dosificación oral o el vaso dosificador. Se recomienda utilizar una jeringa de dosificación oral, especialmente cuando se administra un volumen de 5 ml o menos. Si se utiliza un vaso dosificador debe ser enjuagado luego del uso y la solución del enjuague, administrada también al paciente.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe continuar el tratamiento con la próxima dosis. Nunca debe duplicar la dosis siguiente.

VIRAMUNE® puede tomarse con o sin alimentos.

Insuficiencia renal: en aquellos pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis se recomienda una dosis adicional de 200 mg de VIRAMUNE® después de cada tratamiento de diálisis. Los pacientes con depuración de creatinina  $\geq 20$  ml/min no requieren ajuste de dosis.

La administración de VIRAMUNE® debe ser interrumpida si el paciente presenta alteraciones moderadas o severas en las pruebas de funcionamiento hepático, excluyendo Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), hasta tanto éstas retornen a los valores normales. En dicho

caso puede reiniciarse la administración de VIRAMUNE® en la dosis de 200 mg/día (ó 4 mg/Kg/día en pacientes pediátricos). La dosis puede ser aumentada a 200 mg (20 ml de suspensión oral) dos veces por día (4 ó 7 mg/Kg dos veces por día, de acuerdo a la edad, en pacientes pediátricos), con precaución, luego de una cuidadosa observación.

Farm. Marisa A. Carcione  
APROBADO  
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ELOHINA FARRÚ  
Directora Técnica  
14556

La administración de VIRAMUNE® debe ser suspendida definitivamente si reaparecen las alteraciones moderadas o severas de las pruebas de funcionamiento hepático.

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

Si el paciente presenta una reacción cutánea durante el período de inducción de 14 días con la dosis de 200 mg/día (ó 4 mg/Kg/día en pacientes pediátricos), no debe aumentarse la dosis de VIRAMUNE® hasta que la reacción cutánea haya desaparecido.

Los pacientes que interrumpan la administración de VIRAMUNE® por un periodo mayor de 7 días, deben reiniciar la pauta de dosificación recomendada durante el periodo inicial de dos semanas.

**CONTRAINDICACIONES:**

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

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

VIRAMUNE® no debería readministrarse a pacientes que hayan presentado anteriormente valores de TGO o TGP > 5 veces mayores al límite superior normal durante el tratamiento con VIRAMUNE®, o que hayan discontinuado en forma permanente por anomalías de la función hepática.

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

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

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

**ADVERTENCIAS:**

VIRAMUNE® sólo debe utilizarse en asociación con otros dos agentes antirretrovirales como mínimo.

VIRAMUNE® no debe utilizarse como único antirretroviral activo, ya que la monoterapia con cualquier antirretroviral ha puesto de manifiesto que produce resistencia vírica.

Farm. María A. Carcione  
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA  
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ZUMINA FARRÚ  
Directora Técnica  
M.N. 14556