



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 6875

BUENOS AIRES, 22 JUN 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015142-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., solicita el cambio de condición de expendio y nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PROTEASE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEVIRAPINA 200 mg; autorizado por el Certificado N° 49.287 y Disposición N° 6943/00.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Ley N° 16.463 y del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que existen en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

VP
Q
A



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 6875

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT M° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PROTEASE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEVIRAPINA 200 mg, a cambiar la condición de expendio del producto antes mencionado, la que en lo sucesivo será de: VENTA BAJO RECETA

Handwritten signatures and initials:
A large stylized signature at the top left.
Below it, the initials "SR" and "AS" written vertically.
A checkmark symbol to the right of the initials.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° **6875**

ARCHIVADA.

ARTICULO 2°.- Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROTEASE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEVIRAPINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 49.287 y Disposición N° 6943/00, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., cuyos textos constan de fojas 233 a 236, 279 a 282 y 325 a 328, para los rótulos, de fojas 237 a 269, 283 a 315 y 329 a 361, para los prospectos y de fojas 270 a 278, 316 a 324 y 362 a 370, para la información para el paciente.

ARTICULO 3°.- Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6943/00, la información para el paciente autorizada por las fojas 270 a 278, de las aprobadas en el artículo anterior.

ARTICULO 4°.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6943/00 los rótulos autorizados por las fojas 233 a 236 y los prospectos autorizados por las fojas 237 a 269, de las aprobadas en el artículo 2°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 5°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.287 en los



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

6 8 7 5

términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 6°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015142-16-8

DISPOSICIÓN N°

6 8 7 5

Jfs

Dr. Roberto León
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6875**, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.287, y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial /Genérico / s: PROTEASE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEVIRAPINA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6943/00.-

Expediente trámite de autorización: 1-47-0000-001191-00-6.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACIÓN AUTORIZADA |
|--|--|--|
| Cambio de Condición de Venta | VENTA BAJO RECETA.- | VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.- |
| Rótulos, prospectos e información para el paciente.- | Anexo de Disposición N° 6374/12 (Rótulos, prospectos).- Información para el paciente:----- | Rótulos de fs. 233 a 236, 279 a 282 y 325 a 328, corresponde desglosar de fs. 233 a 236. Prospectos de fs. 237 a 269, 283 a 315 y 329 a 361, corresponde desglosar de fs. 237 a 269. Información para el paciente de fs. 270 |

Handwritten signature

Handwritten arrow



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

| | | |
|--|--|--|
| | | a 278, 316 a 324 y 362 a 370, corresponde desglosar de fs. 270 a 278.- |
|--|--|--|

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Certificado de Autorización Nº 49.287 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días del mes de **22 JUN 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-015142-16-8

DISPOSICIÓN Nº **6875**

Jfs

Dr. ROBERTO LEGE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND



PROTEASE®

PROYECTO DE RÓTULO

PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos

6 8 7 5

22 JUN 2017

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido contiene:

| <i>Principios Activo</i> | <i>Cantidad</i> |
|---------------------------------|------------------------|
| Nevirapina | 200 mg |
| <i>Excipientes</i> | |
| Lactosa anhidra | 310 mg |
| Dióxido de silicio coloidal 200 | 5,4 mg |
| Celulosa microcristalina PH102 | 220 mg |
| Almidón glicolato de sodio | 33,0 mg |
| Estearato de magnesio | 5,0 mg |
| Polivinilpirrolidona K-30 | 26,6 mg |

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C.

Presentación:

10 comprimidos

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

1

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 49.287**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Arcano S.A.
Laboratorios Argenpack S.A.

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50 y 100 comprimidos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

2

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

PROYECTO DE RÓTULO

**PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido contiene:

| Principio Activo | Cantidad |
|---------------------------------|-----------------|
| Nevirapina | 200 mg |
| Excipientes | |
| Lactosa anhidra | 310 mg |
| Dióxido de silicio coloidal 200 | 5,4 mg |
| Celulosa microcristalina PH102 | 220 mg |
| Almidón glicolato de sodio | 33,0 mg |
| Estearato de magnesio | 5,0 mg |
| Polivinilpirrolidona K-30 | 26,6 mg |

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C.

Presentación:

250 comprimidos

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 49.287**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Arcano S.A.
Laboratorios Argenpack S.A.

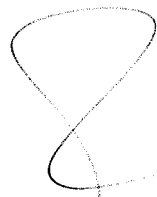
“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

4



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6 8 7 5
PROTEASE®



PROYECTO DE PROSPECTO

**PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido contiene:

| Principio Activo | Cantidad |
|---------------------------------|-----------------|
| Nevirapina | 200 mg |
| Excipientes | |
| Lactosa anhidra | 310 mg |
| Dióxido de silicio coloidal 200 | 5,4 mg |
| Celulosa microcristalina PH102 | 220 mg |
| Almidón glicolato de sodio | 33,0 mg |
| Estearato de magnesio | 5,0 mg |
| Polivinilpirrolidona PVP K-30 | 26,6 mg |

ACCION TERAPÉUTICA

Antiviral para uso sistémico
Código ATC: J05AG01

INDICACIONES

Nevirapina está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de la infección por VIH-1 en adultos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

5

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

8873



PROTEASE®

Información adicional importante sobre el uso de nevirapina para el tratamiento de la infección por VIH-1.

- Nevirapina no debe iniciarse en mujeres adultas con recuentos de células CD4 + superiores a 250 células/mm³ o en varones adultos con recuentos de células CD4 + superiores a 400 células/mm³, a menos que el beneficio supera el riesgo.
- El período de administración de 14 días con nevirapina por día debe ser seguido estrictamente; se ha demostrado que reduce la frecuencia de la erupción cutánea.
- Si la erupción persiste más allá del período de entrada de 14 días, no se debe aumentar la dosis hasta 200 mg dos veces al día. El régimen de dosificación de 200 mg una vez al día no debe continuar más allá de 28 días, momento en el cual se debe buscar un régimen alternativo

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 (INNTI). Se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) e inhibe la acción de la ADN polimerasa que depende del ADN y del ARN generando así un desequilibrio en el centro catalítico de la enzima. La actividad de nevirapina no resulta competitiva con el molde o los nucleosídeos trifosfatos.

Nevirapina es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa de VIH-1, pero no tiene un efecto inhibitorio biológicamente significativo sobre la transcriptasa inversa de VIH-2 ni sobre las ADN polimerasas eucariotas α, β, γ o δ .

Actividad antiviral *in vitro*

Se ha realizado la cuantificación de la actividad antiviral de nevirapina en varias líneas celulares que comprenden células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos y líneas celulares linfoblastoides. En un ensayo en el cual se emplearon 293 células embrionarias hepáticas humanas, el valor promedio de la CE50 (concentración efectiva 50) de nevirapina se ubicó en el orden de 90 nM en contraposición a un conjunto de 2923 aislados de VIH-1 que en un alto porcentaje (93%) representaban aislados clínicos del subtipo B provenientes de los Estados Unidos. El valor de 99^a percentil de la CE50 en este ensayo fue de 470 nM.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

6

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

8375



PROTEASE®

El valor promedio de la CE50 se situó en el orden de 63 nM (dentro de un rango de 14-302 nM, n=29) en comparación con los aislados clínicos de los subtipos A, B, C, D, F, G y H de VIH-1 y las formas recombinantes en circulación CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF. Nevirapina no demostró tener actividad antiviral alguna en el cultivo celular tanto frente a los aislados de VIH-1 grupo 0 (n=3) como a los del VIH-2 (n=3) generándose su replicación en las células mononucleares del cordón umbilical. La administración de nevirapina en combinación con efavirenz demostró tener una potente acción antagonista para el tratamiento del VIH-1 en el cultivo celular y, asimismo, presentó características aditivas a la actividad antagonista con ritonavir, que es un inhibidor de la proteasa, o efuvirtida, considerando un inhibidor de la fusión.

Se ha demostrado que nevirapina presenta una actividad de aditiva a sinérgica para el tratamiento del VIH-1 si se la administra en forma conjunta con los inhibidores de la proteasa (IP) a saber amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir y tripanavir y los INTR tales como abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir y zidovudina. En el cultivo celular, la actividad de nevirapina para el tratamiento del VIH-1 no demostró ser antagonista frente a adefovir, fármaco utilizado para el tratamiento de la infección por hepatitis B, ni frente a ribavirina, que se lo utiliza para el tratamiento de la infección por hepatitis C.

Resistencia

Los aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad a nevirapina (incremento situado dentro de un rango de un valor de 100 y 250) surgieron en el cultivo celular. El análisis genotípico indicó la presencia de mutaciones en el gen RT del VIH-1 que codifica a las sustituciones Y181C y/o V106A en función de la cepa del virus y la línea celular utilizadas. El lapso transcurrido hasta tanto se constató el surgimiento de la resistencia a nevirapina en el cultivo celular no se vio alterado de modo alguno por la selección de nevirapina como fármaco a administrar en forma conjunta con varios otros INNTR.

Se llevó a cabo un monitoreo durante un lapso de entre 1 a ≥ 12 semanas en los ensayos de fase 1 y 2 con respecto a los cambios fenotípicos y genotípicos observados en los aislados del VIH-1 de pacientes que no habían recibido tratamiento previo ni con nevirapina (n=24) ni zidovudina (n=14). Luego de transcurrida 1 semana desde el inicio de una monoterapia con nevirapina, los aislados de 3/3 pacientes presentaron un menor grado de susceptibilidad a nevirapina en el cultivo celular.

A partir de las 2 semanas posteriores al inicio de la terapia, en los aislados del VIH-1 de algunos pacientes se detectó la presencia de una o más mutaciones

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

7

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6 8 7 5



PROTEASE®

de la TI que generaron sustituciones de aminoácidos tales como K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C y G190A. Adentrada la octava semana de la monoterapia con nevirapina, en el 100% de los pacientes (n=24) reclutados en el ensayo de referencia, se observaron aislados del VIH-1 en el cultivo celular que presentaron un menor grado de susceptibilidad a nevirapina, que resultó ser casi 100 veces superior al valor de dicha susceptibilidad en comparación con datos de referencia iniciales. Asimismo, se verificó la presencia de una o más sustituciones de resistencia a la transcriptasa reversa vinculadas con nevirapina.

En diecinueve de dichos pacientes (80%) se observaron aislados con sustituciones Y181C independientemente de la dosis administrada.

En el análisis genotípico de los aislados de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo y en quienes se constató un fracaso virológico (n=71) con la administración de una dosis de nevirapina una vez al día (n=25), o dos veces por día (n=46) en forma concomitante con lamivudina y stavudina (estudio 2NN) durante un período de 48 semanas, se observó la presencia de una o más de las siguientes sustituciones vinculadas con la resistencia a los NNRTI a saber: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L, y M230L en los aislados de 8/25 y 23/46 pacientes respectivamente.

Resistencia cruzada

En cultivos celulares, se observó un rápido surgimiento de las cepas del VIH-1 en los cuales se verificó una resistencia cruzada a los INNTR. En los aislados del VIH-1 resistentes a nevirapina, se constató la existencia de una resistencia cruzada a la delavirdina y efavirenz, fármacos comprendidos dentro de la clase de INNTR. No obstante, en los aislados resistentes a nevirapina, se comprobó la existencia de susceptibilidad a didanosina y zidovudina, fármacos comprendidos dentro de la clase de INTR. Del mismo modo, en los cultivos celulares, se verificó la existencia de susceptibilidad a nevirapina en los aislados resistentes a zidovudina.

Farmacocinética

Absorción

Nevirapina se absorbe con rapidez (en un porcentaje superior al 90%) tras ser administrada por vía oral en voluntarios sanos y adultos infectados con el VIH-1. La biodisponibilidad absoluta constatada en 12 adultos sanos posterior a haber administrado una dosis única se ubicó en el orden del $93 \pm 9\%$ (media \pm

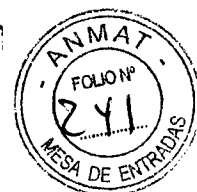
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0175



PROTEASE®

DS) cuando se administró un comprimido de 50 mg y del $91 \pm 8\%$ cuando se administró una solución oral.

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas de $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) de nevirapina que perduraron por un lapso de 4 horas posterior a la administración de una dosis de 200 mg. Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones pico de nevirapina parecen aumentar en forma lineal en el rango de dosis de 200 a 400 mg/día. Se obtuvieron concentraciones mínimas de $4,5 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$ ($17 \pm 7 \mu\text{M}$) de nevirapina en estado estacionario, (n=242) con la administración de una dosis de 400 mg/día. Ha quedado constatada la comparabilidad existente entre la suspensión y los comprimidos de nevirapina en lo que respecta a su biodisponibilidad y carácter intercambiable con la administración de una dosis máxima de 200 mg. Cuando se administraron (200 mg) de nevirapina a 24 pacientes adultos sanos (12 de sexo femenino y 12 de sexo masculino), acompañados de un desayuno de alto contenido calórico (857 kcal, 50 g de grasa, 53% de calorías obtenidas de la grasa) o de un antiácido (suspensión de Hidróxido de aluminio e Hidróxido de magnesio 30 ml), el alcance de absorción de nevirapina (AUC) resultó ser equivalente al observado en condiciones de ayuno. En otro ensayo realizado en pacientes infectados con VIH-1 (n=6), la exposición sistémica en estado estacionario de nevirapina (AUC_T) no se vio alterada de manera significativa a raíz de la administración de didanosina, cuya fórmula comprende un agente tampón alcalino. Nevirapina puede administrarse con o sin la ingesta de alimentos, un antiácido o didanosina.

Distribución

Nevirapina presenta un alto contenido lipofílico y básicamente no resulta ser ionizada a un pH fisiológico. Tras la administración endovenosa en adultos sanos, el volumen aparente de distribución (Vdss) de nevirapina alcanzó el $1,21 \pm 0,09 \text{ L/kg}$, lo que indica que nevirapina posee una amplia distribución en humanos. Nevirapina atraviesa la placenta con rapidez y se la encuentra también en la leche materna. Nevirapina presenta un grado de unión a las proteínas en el plasma de casi un 60% dentro de un rango de concentración plasmática que oscila entre 1-10 $\mu\text{g/ml}$.

Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo humano (n=6) se ubicaron en el orden del 45% ($\pm 5\%$) de las concentraciones en plasma; dicho porcentaje resulta ser prácticamente equivalente al segmento que no se encuentra unido a la proteína del plasma.

Biotransformación y Eliminación

En estudios *in vivo* realizados en humanos y en aquellos estudios *in vitro* en que se utilizaron microsomas hepáticos humanos ha quedado demostrado que

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

9

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 9 7 5



PROTEASE®

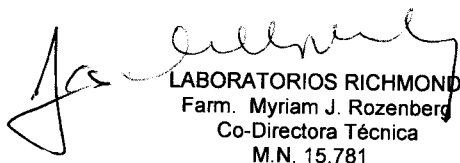
nevirapina sufre una amplia biotransformación propiciada por el metabolismo del citocromo P450 (CYP) provenientes de las familias de CYP3A y CYP2B6, si bien otras isoenzimas pueden llegar a desempeñar un rol secundario. En un estudio de excreción/balance de masas en ocho voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis de 200 mg de nevirapina hasta lograr un estado estacionario y que les fuera administrada dos veces al día luego de lo cual se les administró una dosis de 200 mg de nevirapina hasta lograr un estado estacionario y que les fuera administrada dos veces al día luego de lo cual se les administró una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-nevirapina, se observó la recuperación de prácticamente el 91,4± 10,5% de la dosis radiomarcada, y en dicho caso la orina (81,3 ± 11,1%) representó la vía de excreción primaria en comparación a lo observado en las heces en las que el porcentaje logrado se ubicó en el orden del (10,1 ± 1,5%). Los conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados simbolizan un porcentaje superior al 80% de la radioactividad en orina. Por ende, el metabolismo del citocromo P450, la conjugación con glucurónicos y la excreción por vía urinaria de los metabolitos glucorinados representan la vía primaria de biotransformación y eliminación de nevirapina en humanos. El compuesto original confirmó solamente una pequeña fracción (inferior al 5%) de la radioactividad en orina (que resulta ser equivalente a un porcentaje inferior al 3% de la dosis total); a tal efecto, la excreción por vía renal desempeña un papel secundario en la eliminación del compuesto original.

Nevirapina provoca la inducción de las enzimas metabólicas 3A y 2B6 del citocromo hepático P450 (CYP). En virtud de lo indicado en los resultados obtenidos en la prueba del aliento de eritromicina y los metabolitos de la orina, nevirapina constituye un agente inductor de CYP3A y CYP2B6 en un porcentaje aproximado de entre 20-25%. La autoinducción del metabolismo mediado por CYP3A y CYP2B6 trae aparejado un aumento de un tamaño aproximado de entre 1,5- y 2- en la eliminación aparente de nevirapina por vía oral a medida que avanza el tratamiento comenzándose con la ingesta de una dosis única hasta alcanzar una dosis de entre 200-400 mg/día administrada durante dos o cuatro semanas. Asimismo, la autoinducción ocasiona la correspondiente disminución de la vida media de la fase terminal de nevirapina en plasma, que se sitúa en un rango de entre aproximadamente 45 horas (con la administración de una dosis única) y un período de casi 25-30 horas tras la administración de dosis múltiple de 200-400 mg/día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se detectaron cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina en pacientes con deterioro renal (leve, moderado o grave). No obstante, en


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

10


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

pacientes que deben ser sometidos a tratamiento de diálisis se observó una disminución del 44% en el AUC de nevirapina a lo largo de un período de exposición de una semana de duración. Asimismo se detectaron indicios de acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en pacientes que precisaban tratamiento de diálisis. Se deberá administrar una dosis adicional de 200 mg una vez concluido cada tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática

Nevirapina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Pacientes ancianos

La farmacocinética de nevirapina en adultos infectados con VIH-1 no parece sufrir modificación alguna en función del parámetro edad (rango de referencia 18-68 años). No obstante, no se han realizado evaluaciones pormenorizadas sobre la utilización de nevirapina en pacientes mayores de 55 años.

Sexo

La eliminación de nevirapina en mujeres resultó ser 13,8% inferior que la observada en hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa.

Raza

No se ha observado diferencias significativas en la farmacocinética de nevirapina de acuerdo a la raza.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Se recomienda administrar una dosis de nevirapina de un comprimido de 200 mg en forma diaria durante un período de 14 días y con posterioridad a dicho período se continuará con un comprimido de 200 mg administrado dos veces al día, en forma conjunta con otros agentes antirretrovirales. Se ha observado que el cumplimiento con el período de inducción disminuye la incidencia en la

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

11

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

aparición de erupciones. De administrarse una terapia antirretroviral en forma concomitante, deben acatarse las pautas posológicas correspondientes recomendadas por el fabricante y se debe mayor monitoreo.

Monitoreo de pacientes

Es de importancia vital realizar un minucioso monitoreo clínico y de laboratorio que comprenda la realización de análisis de enzimas hepáticas al inicio del tratamiento con nevirapina y durante el transcurso de las primeras 18 semanas de tratamiento con dicho fármaco. No se ha determinado aún cuál es la frecuencia óptima para llevar a cabo dicho monitoreo durante dicho período.

Algunos especialistas sugieren realizar un monitoreo clínico y de laboratorio con una frecuencia superior a una vez por mes, y sostienen, en particular, que dicho monitoreo ha de incluir la realización de un análisis de las enzimas hepáticas al inicio del tratamiento, previo a efectuar un incremento de la dosis, y luego de dos semanas de haber aumentado dicha dosis. Una vez concluido el período inicial de 18 semanas, se recomienda continuar con la realización de un monitoreo clínico y de laboratorio periódico durante el transcurso del tratamiento con nevirapina. En algunos casos, no obstante haberse suspendido el tratamiento, se observó una progresión en la lesión hepática.

Ajuste de las Dosis

Pacientes con erupción

Se deberá suspender el tratamiento con nevirapina, en el caso de que un paciente experimentase una erupción grave u otro tipo de erupción acompañada por hallazgos constitucionales. No se deberá aumentar la dosis de nevirapina si un paciente presentase un cuadro de erupción de leve a moderado con ausencia de síntomas constitucionales durante el período de inducción de 14 días de duración en el cual ha de recibir 200 mg/día (150 mg/m²/día en pacientes pediátricos) hasta haberse logrado la remisión del cuadro de erupción. La duración total del período de inducción en el cual se procede a administrar una dosis una sola vez al día no deberá ser superior a un plazo de 28 días en cuyo momento se habrá de optar por un régimen posológico alternativo.

Pacientes con eventos hepáticos

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

12

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

De suscitarse un evento clínico hepático (de carácter sintomático), se deberá suspender el tratamiento con nevirapina de manera definitiva y el tratamiento con dicho fármaco no habrá de reanudarse una vez concluido el período de recuperación.

Pacientes que interrumpen la ingesta de la dosis

Los pacientes que interrumpan la ingesta de la dosis de nevirapina durante más de 7 días, deben reanudar el tratamiento con la dosis recomendada, mediante la ingesta de un comprimido de 200 mg administrado en forma diaria (150 mg/m²/día en el caso de pacientes pediátricos) durante los primeros 14 días (período de inducción) y *a posteriori* continuarán con la toma de un comprimido de 200 mg administrado dos veces al día (150 mg/m²/día) en el caso de pacientes pediátricos.

Pacientes con deterioro renal

No será preciso efectuar un ajuste en la dosis de nevirapina en pacientes con una eliminación de creatinina (CrCL) superior o equivalente a los 20 ml/min. En pacientes que vayan a ser sometidos a un tratamiento de diálisis, se halla indicada la ingesta de una dosis adicional de 200 mg de nevirapina tras haber concluido cada tratamiento de diálisis. Puede ocurrir que los metabolitos de nevirapina se acumulen en pacientes dializados; no obstante, se desconoce la relevancia clínica de dicha acumulación.

CONTRAINDICACIONES

Nevirapina está contraindicada en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (de clase B o C respectivamente, según la escala de Child-Pugh).

Nevirapina está contraindicada como parte de regímenes de profilaxis post-exposición ocupacional y no ocupacional (PEP).

ADVERTENCIAS

Las reacciones adversas más graves vinculadas con la utilización de nevirapina son: hepatitis/insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis



Laboratorios
RICHMOND



PROTEASE®

epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. Es posible vincular el desencadenamiento de una hepatitis y un cuadro de insuficiencia hepática con la aparición de signos de hipersensibilidad entre los cuales se pueden mencionar los siguientes: erupción o erupción grave que se desencadena acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, o disfunción renal.

Las primeras 18 semanas de terapia con nevirapina se consideran un período de suma importancia durante el cual resulta preciso realizar en los pacientes un riguroso monitoreo clínico y de laboratorio con el objeto de detectar la presencia de eventos hepáticos y reacciones cutáneas que puedan comprometer la vida del paciente. No se ha determinado aún cuál es la frecuencia óptima para realizar dicho monitoreo durante el período antedicho. Algunos especialistas sugieren la realización de un monitoreo clínico y de laboratorio con una frecuencia mayor a una vez al mes, y sostienen, en particular, que dicho monitoreo ha de incluir la realización de un análisis de las enzimas hepáticas al inicio del tratamiento, previo a efectuar un incremento de la dosis, y transcurridas dos semanas del aumento de dicha dosis. Una vez concluido el período inicial de 18 semanas, se recomienda continuar con la realización de un monitoreo clínico y de laboratorio periódico durante el transcurso del tratamiento con nevirapina. Asimismo, se ha constatado que la administración de una dosis diaria de 200 mg de nevirapina durante el período de inducción de 14 días disminuye la frecuencia de aparición de erupciones.

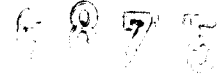
Hepatotoxicidad y deterioro hepático

Se han informado casos de hepatotoxicidad grave, algunos cuadros de tipo letal, generando hepatitis colestásica y fulminante, necrosis hepática, y deterioro hepático en pacientes a quienes se les administró nevirapina. En ensayos clínicos controlados, se informó la ocurrencia de eventos hepáticos sintomáticos independientemente de su gravedad en un 4% de pacientes que recibieron nevirapina (rango que oscila entre 0% y 11%) y en un 1% de pacientes asignados a grupos de control.

El riesgo de que ocurran eventos hepáticos sintomáticos independientemente de su gravedad alcanzó su pico máximo en las primeras 6 semanas de terapia. Durante las 18 semanas del tratamiento el riesgo continuó siendo mayor en los grupos de pacientes que recibieron nevirapina en comparación con los pacientes asignados a los grupos de control. No obstante, los eventos hepáticos pueden presentarse en todo momento durante el transcurso del tratamiento. En algunos casos, los pacientes presentaron signos prodromales no específicos o síntomas de fatiga, malestar, anorexia, náusea ictericia, trastornos hepáticos o hepatomegalia, con ausencia o presencia de niveles



Laboratorios
RICHMOND



PROTEASE®

séricos de las transaminasas considerados anormales en un inicio. Se suscitaron cuadros de erupciones en aproximadamente la mitad de los pacientes con eventos adversos hepáticos sintomáticos. Dichos eventos hepáticos se produjeron en forma conjunta con síntomas febriles. Algunos eventos, en particular aquellos en los que se observaron erupciones así como también otra sintomatología, desencadenaron un cuadro de deterioro hepático con incremento de los valores de las transaminasas, con ausencia o presencia de un cuadro de hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo de tromboplastina parcial prolongada o eosinofilia.

Se informaron casos de rabdomiólisis en algunos pacientes en los que se presentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas vinculadas con la utilización de nevirapina. Se habrá de advertir a los pacientes con signos o síntomas de hepatitis que suspendan el tratamiento con nevirapina y de inmediato soliciten se les realice el examen médico correspondiente, el cual ha de incluir un análisis de las enzimas hepáticas.

Si un paciente presenta signos o síntomas que indiquen un cuadro de hepatitis y/o una reacción de hipersensibilidad, se debe verificar de inmediato los valores de las transaminasas en dicho paciente.

Asimismo, sin dilación alguna, deberán constatar los valores de las transaminasas en todo paciente en el que se desencadenase una erupción dentro de las primeras 18 semanas de tratamiento. Se recomienda que tanto médicos como pacientes mantengan una actitud de alerta ante la aparición de signos o síntomas de hepatitis, a saber fatiga, malestar, anorexia, ictericia, bilirrubina, heces acólicas, trastornos hepáticos o hepatomegalia. Dentro de este marco, se debe considerar un diagnóstico de hepatotoxicidad, aún cuando los valores de las transaminasas sean normales en un inicio o existan otros posibles diagnósticos.

De desencadenarse una hepatitis clínica u observarse un aumento en los valores de las transaminasas conjuntamente con la aparición de otros síntomas sistémicos, se debe de suspender el tratamiento con nevirapina de forma permanente y no deberá reanudarse el tratamiento con dicho fármaco una vez concluido el período de recuperación. En algunos casos, no obstante haberse interrumpido el tratamiento con nevirapina, se observa progresión de la lesión hepática.

Los pacientes con mayor riesgo de experimentar eventos hepáticos, inclusive eventos que pueden llegar a ser letales, son las mujeres con elevados recuentos de células CD4⁺. En general, durante las primeras 6 semanas de tratamiento, las mujeres presentan un riesgo tres veces mayor al de los hombres de padecer eventos hepáticos sintomáticos que, por lo general, se

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

15

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

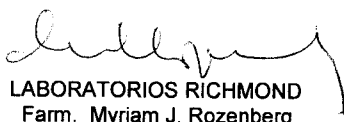
hallan vinculados con un cuadro de erupción (6% vs un 2%), y existe un mayor riesgo de que se susciten eventos hepáticos sintomáticos con la administración de nevirapina en pacientes con recuentos de células CD4⁺ más elevados al inicio de la terapia con dicho fármaco.

En una revisión retrospectiva, las mujeres con recuentos de células CD4⁺ superiores a 250 células/mm³ presentaron un riesgo 12 veces mayor de padecer eventos adversos hepáticos sintomáticos en comparación con aquellas mujeres cuyos recuentos de células CD4⁺ resultaron ser inferiores a 250 células/mm³ (11% comparado con un 1%). En los hombres en quienes se constataron recuentos de células CD4⁺ superiores a 400 células/mm³, se verificó un mayor riesgo de que se suscitara dichos eventos (6% versus 1%) en el caso de hombres con recuentos de células CD4⁺ inferiores a 400 células/mm³). No obstante, se recomienda efectuar un monitoreo a fin de detectar la presencia de un cuadro de hepatotoxicidad en la totalidad de los pacientes, sin importar el género del cual se tratare, recuento de células CD4⁺ o antecedentes de tratamiento antirretroviral puesto que se ha informado la aparición de eventos adversos hepáticos sintomáticos en toda clase de recuentos de células CD4⁺. La coinfección de hepatitis B o C y/o los aumentos en los valores de las transaminasas al inicio de la terapia con nevirapina se hallan vinculados con un mayor riesgo de que se presenten eventos sintomáticos tardíos (a saber, tras un período de 6 semanas de haberse iniciado la terapia con nevirapina, o período posterior a dichas 6 semanas) y aumentos asintomáticos de AST o ALT.

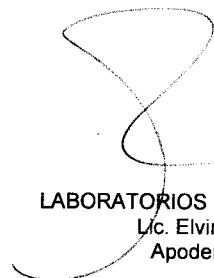
Asimismo, se ha informado la aparición de un episodio de hepatotoxicidad grave (inclusive un caso de insuficiencia renal en el cual en una ocasión resultó necesario efectuar un trasplante) en individuos que no padecían infección por VIH-1, y se les administraban dosis múltiples de nevirapina en el marco de una profilaxis postexposición (PEP), que constituye una utilización del fármaco que no se encuentra debidamente aprobada. Se halla contraindicada la administración de nevirapina como profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional.

En algunos pacientes con fibrosis hepática o cirrosis, se ha observado un aumento en las concentraciones mínimas de nevirapina. Se recomienda por ende efectuar un monitoreo riguroso en pacientes que padecen fibrosis hepática o cirrosis a los efectos de detectar signos de toxicidad inducida por el fármaco de referencia. No deberá administrarse nevirapina en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (de clase B o C respectivamente, según la escala Child-Pugh).

Reacciones cutáneas



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781





Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

Se ha informado la aparición de reacciones cutáneas graves, que comprometieron la vida del paciente, inclusive también se informaron casos de tipo letal, que tuvieron lugar con mayor frecuencia durante las primeras 6 semanas de terapia. Entre dichas reacciones se pueden mencionar casos del síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, hallazgos constitucionales y disfunción orgánica, incluida un cuadro de deterioro hepático. Se ha informado la aparición de un cuadro de rabdomiolisis en algunos pacientes que experimentaron reacciones cutáneas graves y/o hepáticas vinculadas con la administración de nevirapina. En ensayos clínicos controlados y durante las primeras 6 semanas de tratamiento, se informaron episodios de erupciones de grado 3 y 4 en un 2% de los pacientes que recibieron nevirapina comparado con una cifra inferior al 1% en pacientes a quienes se les administró placebo.

Aquellos pacientes con signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad o reacciones cutáneas graves (incluidos, si bien no con carácter taxativo, un cuadro de erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, lesiones orales, conjuntivitis, edema, facial y/o hepatitis eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal deberán suspender la terapia con nevirapina de modo permanente y solicitar que de inmediato se les realice el examen médico correspondiente. No se deberá reanudar la terapia con nevirapina tras haberse presentado un episodio de erupción cutánea grave, erupción cutánea que se hubiese manifestado de forma conjunta con un aumento de los valores de las transaminasas o la aparición de otra sintomatología, o reacción de hipersensibilidad.

En caso de que los pacientes experimentasen un supuesto episodio de erupción vinculada con la administración de nevirapina, se deberán calcular de inmediato los valores de las transaminasas. En pacientes con un aumento verificado en el valor de las transaminasas que se encuentren vinculados con un cuadro de erupción, se deberá interrumpir la terapia con nevirapina de manera definitiva.

Se deberá iniciar la terapia con nevirapina con la administración de una dosis de 200 mg/día (150 mg/m²/día en pacientes pediátricos) durante un período de inducción de 14 días, en el cual se ha constatado que disminuye la frecuencia de aparición de los episodios de erupción. Se deberá suspender la terapia con nevirapina, en el supuesto de que un paciente padeciese una erupción grave o cualquier otro tipo de erupción acompañada por hallazgos constitucionales. No se deberá aumentar la dosis de nevirapina en pacientes con erupción leve a moderada y ausencia de síntomas constitucionales durante el período de inducción de 14 días de duración en el cual se les administre una dosis de 200

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

17

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

687



PROTEASE®

mg/día (150 mg/m²/ día en pacientes pediátricos) hasta tanto se haya logrado la remisión de dicho cuadro de erupción. La duración total del período de inducción en el cual se procede administrar una dosis una sola vez al día no deberá ser superior a un plazo de 28 días en cuyo momento se habrá de optar por un régimen posológico alternativo. De presentarse síntomas aislados de erupción que revistan gravedad de índole cualquiera alguna, los pacientes habrán de ser sometidos a un riguroso monitoreo. El posponer la interrupción del tratamiento con nevirapina tras la aparición de un cuadro de erupción podrá traer aparejada la aparición de una reacción de mayor gravedad.

Las mujeres parecen presentar un riesgo mayor que los hombres de experimentar un episodio de erupción con la administración de nevirapina.

En un ensayo clínico realizado, se corroboró que la utilización concomitante de prednisona (40 mg/día administrados durante los primeros 14 días de tratamiento en forma conjunta con nevirapina) se halla vinculada con el aumento de la incidencia y gravedad del cuadro de erupción observado durante las primeras 6 semanas de terapia con nevirapina. A tal efecto, no se recomienda administrar prednisona a los efectos de prevenir una erupción que se encuentre vinculada con la utilización de nevirapina.

Resistencia

Nevirapina no debe utilizarse como agente único para el tratamiento de la infección por VIH-1 ni incorporarse en calidad de agente único a un agente que haya resultado ser infructuoso. Al administrarse nevirapina en calidad de monoterapia, se genera de inmediato un virus de características resistentes. La selección de los otros agentes antirretrovirales a utilizarse en combinación con nevirapina deberá contemplar el potencial de que exista una resistencia viral cruzada. Al suspenderse un régimen antirretroviral en el cual se administra nevirapina. De interrumpirse de manera conjunta la administración de antirretrovirales que posean vidas medias más breves que la de nevirapina, podrá verificarse que persisten las bajas concentraciones plasmáticas de nevirapina como agente único durante un período de una semana o lapso más prolongado y existe la posibilidad de que, a posteriori, se desarrolle una resistencia al virus.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha informado la aparición del síndrome de reconstitución inmune en pacientes sometidos a una terapia antirretroviral combinada, en la que se administró nevirapina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, aquellos pacientes cuyo sistema inmune genera una repuesta pueden presentar una respuesta de tipo inflamatoria a las infecciones

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

18

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1687



PROTEASE®

oportunistas indolentes o de carácter residual (tales como la infección por *Mycobacterium avium*, cytomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP, por su sigla en inglés), o tuberculosis), en cuyo caso será preciso iniciar un tratamiento y realizar la evaluación adicional correspondiente.

Redistribución de la grasa corporal

Se han observado casos de redistribución/acumulación de la grasa corporal como por ejemplo obesidad central, aumento de la grasa dorso-cervical (joroba de búfalo) pérdida de la grasa periférica, pérdida de la grasa facial, aumento de la grasa mamaria, y "apariencia cushingoide" en pacientes sometidos a una terapia antirretroviral. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo y el mecanismo de los eventos precedentes. No se ha determinado la existencia de una relación causal.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El hígado funciona como agente de metabolización principal de nevirapina, proceso que llevan a cabo las isoenzimas del citocromo P450, a saber 3A y 2B6. Se sabe que nevirapina actúa como agente inductor de dichas enzimas. A tal efecto, resulta esperable que los fármacos metabolizados por intermedio de dichos sistemas enzimáticos puedan reflejar niveles plasmáticos inferiores cuando se los administra en forma conjunta con nevirapina.

En la Tabla 2, se enumeran las modificaciones farmacocinéticas específicas resultantes de la administración de nevirapina en forma concomitante con otros fármacos. En la Tabla 1 se consignan las observaciones clínicas inherentes a posibles modificaciones a implementar en función de las interacciones medicamentosas que ya han sido determinadas.

Los datos que figuran en las Tablas 1 y 2 se basan en los resultados provenientes de los ensayos sobre interacciones medicamentosas realizados en pacientes con diagnóstico seropositivo al VIH-1, salvo en el caso de haber sido estipulado de otro modo alguno. Además de las interacciones entre medicamentos que ya se encuentran determinadas, podrán ocurrir potenciales interacciones farmacocinéticas entre nevirapina y otras clases de fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450. Estas interacciones potenciales de la droga también se enumeran en la Tabla 2.

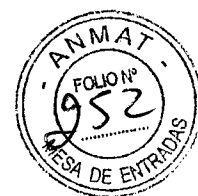
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvirá Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

Aunque no se han llevado a cabo ensayos de interacción de fármacos específicos en pacientes con diagnóstico seropositivo al VIH, se podrá justificar la realización de un monitoreo clínico adicional en el caso de que los fármacos consignados en forma precedente se administrasen en forma concomitante

La interacción *in vitro* entre nevirapina y el agente antitrombótico warfarina es compleja. Por ende, al administrar estos fármacos de forma concomitante, se podrá observar un incremento en los niveles de warfarina en plasma existiendo también la posibilidad de que se verifique un aumento en los tiempos de coagulación. De administrarse warfarina en forma concomitante con nevirapina, los niveles de coagulación habrán de someterse a un monitoreo riguroso que ha de realizarse con asiduidad.

Tabla 1. Interacciones medicamentosas determinadas y potenciales. El fármaco habrá de utilizarse con precaución. Es posible que resulte necesario modificar la dosis o el esquema de administración por causa de una interacción medicamentosa.

| Nombre del fármaco | Efecto sobre la concentración de nevirapina o fármaco administrado en forma concomitante | Comentario de naturaleza clínica |
|---|--|--|
| Agente antiviral VIH: Inhibidores de la proteasa (IPs) | | |
| Atazanavir/ritonavir* | ↓Atazanavir L ↑Nevirapina L | No se deberá administrar nevirapina de manera concomitante con atazanavir puesto que nevirapina disminuye la exposición del atazanavir de forma significativa. |
| Fosamprenavir* | ↓Amprenavir ↑Nevirapina | No se recomienda el uso de nevirapina y fosamprenavir en forma concomitante sin la administración de ritonavir. |
| Fosamprenavir/Ritonavir* | ↓Amprenavir ↑Nevirapina | No resulta procedente efectuar ajustes posológicos al utilizar nevirapina en forma concomitante con una dosis de 700/100 mg de fosamprenavir/ritonavir administrada dos veces al día. La combinación de nevirapina administrada con fosamprenavir / ritonavir una vez al día no se ha estudiado. |
| Indinavir* | ↓ Indinavir | No se han determinado cuáles son las dosis adecuadas para administrar la presente combinación de fármacos. |
| Lopinavir/ritonavir* | ↓Lopinavir | Se recomienda aumentar la dosis de los comprimidos de lopinavir/ritonavir a 500/125 mg administrados dos veces |



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

| | | |
|--|---|---|
| | | al día cuando sean utilizados en forma concomitante con nevirapina. Se aconseja incrementar la dosis de solución oral de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg administrados dos veces al día con la ingesta de alimentos. |
| Nelfinavir* | ↓Nelfinavir M8 de Nelfinavir ↓ C _{min} de Nelfinavir | Aún no se ha determinado la dosis adecuada de nelfinavir para su administración en forma concomitante con nevirapina en lo que respecta a los parámetros de eficacia y seguridad. |
| Saquinavir/ritonavir | La interacción medicamentosa existente entre nevirapina y saquinavir/ritonavir no ha sido aún objeto de evaluación alguna | Aún no se ha determinado la dosis adecuada de nevirapina para su administración en forma concomitante con saquinavir/ritonavir en lo que respecta a los parámetros de eficacia y seguridad. |
| Agente antiviral VIH: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica | | |
| Efavirenz* | ↓Efavirenz | No se han establecido cuales son las dosis adecuadas para la administración conjunta de los fármacos con respecto a la seguridad y la eficacia. |
| Delavirdina Etravirina Ralpivirina | | Las concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas. Nevirapina no debe ser coadministrada con otra NNRTI ya que esta combinación no ha demostrado ser beneficiosa. |
| Agentes antivirales para hepatitis C | | |
| Boceprevir | La concentración plasmática de boceprevir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por nevirapina | Nevirapina y boceprevir no debe ser coadministrado porque la disminución de las concentraciones plasmáticas de boceprevir pueden resultar en una reducción de la eficacia. |
| Telaprevir | Las concentraciones plasmáticas de telaprevir pueden disminuir debido a la inducción de CYP3A4 por nevirapina y las concentraciones plasmáticas de nevirapina puede incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por telaprevir | Nevirapina y telaprevir no deben ser coadministrados porque los cambios en las concentraciones plasmáticas de nevirapina, telaprevir, o ambos pueden resultar en una reducción de la eficacia de telaprevir o un aumento de los efectos adversos de nevirapina asociada |
| Otros agentes | | |
| ANALGÉSICOS | | |
| Metadona* | ↓Metadona | Se observó una disminución en los niveles de metadona; podrá resultar |

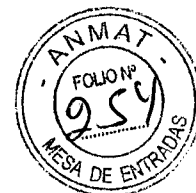
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

987



PROTEASE®

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| | | <p>preciso administrar dosis superiores a los efectos de prevenir los síntomas de abstinencia de los opiáceos.</p> <p>Se deberá realizar un monitoreo de los pacientes que se sometan a una terapia con nevirapina y se encuentren en tratamiento de mantenimiento con metadona a los efectos de detectar signos de abstinencia. A tal efecto, se deberá ajustar la dosis de metadona en forma acorde.</p> |
| ANTIARRITMICOS | | |
| Amiodarona, disopiramida, lidocaína | Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir | No se han establecido la dosis apropiada para esta combinación. |
| ANTIBIÓTICOS | | |
| Claritromicina* | <p>↓Claritromicina</p> <p>↑14-OH-Claritromicina</p> | <p>Nevirapina disminuyó la exposición de claritromicina de forma significativa. No obstante, se verificó un aumento en las concentraciones del metabolito 14-OH.</p> <p>Considerando que el metabolito activo de claritromicina redujo la acción de dicho fármaco contra el <i>Mycobacterium Avium Complejo Intracelular</i>, la acción contra dicho patógeno podría sufrir alteraciones. Se recomienda contemplar la administración de fármacos alternativos a la claritromicina</p> |
| Rifabutina | ↑Rifabutina | <p>Se observó un aumento moderado en rifabutina y en las concentraciones de los metabolitos de dicho fármaco.</p> <p>A raíz de la existencia de una elevada variabilidad intrasujeto, en algunos pacientes, no obstante, podrán verificarse aumentos considerables en la exposición a rifabutina. En dichos pacientes existirá un mayor riesgo de que se desencadene un cuadro de toxicidad con la administración de rifabutina. Por ende, de administrarse fármacos en forma concomitante, se deberá proceder con extrema cautela.</p> |
| Rifampina | ↓ Nevirapina | No se deberán administrar nevirapina y rifampina en forma concomitante dado que concentraciones menores de nevirapina en plasma podrán disminuir la eficacia del fármaco. No obstante, los médicos que requieran someter a |

Elvira Zini
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

687



PROTEASE®

| | | |
|--|--|---|
| | | tratamiento a pacientes con cuadro de coinfección con tuberculosis, sometidos un régimen que contenga nevirapina podrán, a su vez, administrar rifabutina. |
| ANTICONVULSIVANTES | | |
| Carbamazepina, clonazepam, etosuximida | | Utilizar con precaución y monitorear la respuesta virológica y los niveles de anticonvulsivantes. |
| ANTIFÚNGICOS | | |
| Fluconazol* | ↑Nevirapina | Debido al riesgo de una mayor exposición a la nevirapina, debe ser utilizado con precaución en la administración concomitante, y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para los eventos adversos asociados con nevirapina. |
| Ketoconazol | ↓ Ketoconazol | Nevirapina y ketoconazol no deben ser administrados de forma concomitante debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol pueden reducir la eficacia del fármaco. |
| Itraconazol | ↓ Itraconazol | Nevirapina e itraconazol no deben ser administrados de forma concomitante debido a la disminución potencial en las concentraciones plasmáticas de itraconazol que pueden reducir la eficacia del fármaco. |
| ANTITROMBÓTICOS | | |
| Warfarina | Las concentraciones en plasma pueden aumentar. | Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas. Efecto potencial sobre la anticoagulación. Se recomienda efectuar un monitoreo de los niveles de anticoagulación. |
| BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO | | |
| Diltiazem, Nifedipina, Verapamilo | Las concentraciones en plasma pueden disminuir | No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones |
| QUIMIOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER | | |
| Ciclofosfamida | Las concentraciones en plasma pueden disminuir | No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones. |
| ALCALOIDES DEL ERGOT | | |
| Ergotamina | Las concentraciones en plasma pueden disminuir | No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones. |

Fuller
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

23

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

| INMUNOSUPRESORES | | |
|---|--|--|
| Ciclosporina, Tacrolimus, sirolimus | Las concentraciones en plasma pueden disminuir | No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones. |
| AGENTES DE MOTILIDAD | | |
| Cisaprida | Las concentraciones en plasma pueden disminuir | No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones. |
| AGONISTAS OPIÁCEOS | | |
| Fentanilo | Las concentraciones en plasma pueden disminuir | No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones. |
| ANTICONCEPTIVOS | | |
| Etinilestradiol y Noretindrona | ↓L Etinilestradiol ↓L Noretindrona | Anticonceptivos orales y otros métodos anticonceptivos hormonales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres que toman nevirapina, ya que la nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Se recomienda un método alternativo o adicional de la anticoncepción. |

Otras interacciones

Nevirapina provoca la inducción de las isoenzimas metabólicas 3^a y 2B6 del citocromo hepático P450. La administración concomitante de nevirapina y de fármacos cuya metabolización se lleva a cabo principalmente por intermedio de CYP3A o CYP2B6 puede traer aparejada una disminución de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos y por ende atenuar sus efectos terapéuticos. En tanto que nevirapina actúa primordialmente como agente inductor de las enzimas 3A y 2B6 del citocromo P450, podría también llegar a inhibir el sistema enzimático. Entre los citocromos hepáticos humanos P450s, nevirapina logró reducir la inhibición in vitro de 10-hidroxilación de (R)-warfarina (CYP3A). La Ki estimada para lograr la inhibición de CYP3A se ubicó en el orden de 270 µm, concentración que no es posible lograr en los pacientes dado que el rango terapéutico resulta ser inferior a 25 µm. Por ende, nevirapina puede llegar a ejercer un efecto inhibitorio mínimo en otros sustratos de CYP3A.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

24

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

Nevirapina no pareciera ejercer efecto alguno sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos que constituyen sustratos de otros sistemas enzimáticos CYP450, como por ejemplo 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9 o 2C19.

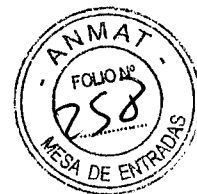
En la Tabla 2 se consignan los resultados de los ensayos sobre interacciones medicamentosas realizados con nevirapina, y otros fármacos que tal vez puedan ser administrados de manera concomitante. Se incluye un compendio de los efectos de nevirapina sobre el AUC, C_{máx}, y C_{min}, de los fármacos administrados en forma conjunta.

Tabla 2- Resultados de los ensayos sobre interacciones medicamentosas realizados con nevirapina y otros fármacos que puedan administrarse en forma concomitante.

| Fármaco administrado en forma concomitante | Dosis del fármaco administrado en forma concomitante | Régimen posológico de nevirapina | N° | % de modificación de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado en forma concomitante | | |
|--|--|---|----|---|---|---|
| | | | | AUC | C _{máx} | C _{min} |
| Antirretrovirales | | | | | | |
| Atazanavir/Ritonavir ^{a,d} | 300/100 mg una vez por día 4-13, y a posteriori 400/100 mg una vez por día del día 14-23 | 200 mg dos veces por día 1-23. Los voluntarios recibieron tratamiento con nevirapina previo a su reclutamiento en el estudio. | 23 | Atazanavir 300/100 mg ↓42 (↓52 a ↓29) | Atazanavir 300/100 mg ↓28 (↓40 a ↓14) | Atazanavir 300/100 mg ↓72 (↓80 a ↓60) |
| | | | | Atazanavir 400/100 mg ↓19 (↓35 a ↓29) | Atazanavir 400/100 mg ↑2 (↓15 a ↑24) | Atazanavir 400/100 mg ↓59 (↓73 a ↓40) |
| Darunavir/Ritonavir ^e | 400/100 mg Dos veces al día | 200 mg dos veces x día | 8 | ↑24 (↓3 a ↑57) | ↑40 (↑14 a ↑73) | ↑2 (↓21 a ↑32) |
| Didanosina | 100-150 mg dos veces al día | 200 mg una vez al día durante 14 días; 200 mg dos veces por día durante 14 días | 18 | ↔ | ↔ | § |
| Efavirenz | 600 mg una vez al | 200 mg una | 17 | ↓28 | ↓12 | ↓32 |



Laboratorios
RICHMOND



PROTEASE®

| | día | vez x día durante 14 días; 400 mg una vez x día durante 14 días | | (↓34 a↑14) | (↓23 a↑1) | (↓35 a↑19) |
|--------------------------|---|---|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Fosamprenavir | Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día | 200 mg dos veces x día. Los voluntarios recibieron tratamiento con nevirapina previo a su reclutamiento en el estudio | 17 | ↓32 (↓45 a↓20) | ↓25 (↓37 a↓10) | ↓35 (↓50 a↓15) |
| Fosamprenavir/ritonavir | 700/100 mg dos veces al día | 200 mg dos veces x día. Los voluntarios recibieron tratamiento con nevirapina previo a su reclutamiento en el estudio | 17 | ↓11 (↓23 a↑3) | ↔ | ↓19 (↓32 a↓4) |
| Indinavir ^a | 800 mg cada 8 horas | 200 mg una vez al día durante 14 días; 200 mg dos veces al día durante 14 días | 19 | ↓31 (↓39 a↓22) | ↓15 (↓24 a↓4) | ↓44 (↓53 a↓33) |
| Lopinavir ^{a,b} | 300/75 mg/m ³ (lopinavir/ritonavir) _b | 7 mg/kg o 4 mg/kgx día durante 2 semanas dos veces x día durante 1 semana | 12 15 ^c | ↓22 (↓44 a↑9) | ↓14 (↓36 a↑16) | ↓44 (↓53 a↓33) |
| Lopinavir ^a | 400/100 mg dos veces al día (lopinavir/ritonavir) _b | 200 mg una vez x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día >1 año | 22, 19 ^c | ↓27 (↓47 a↓2) | ↓19 (↓38 a↑5) | ↓51 (↓72 a↓26) |
| Maraviroc ^a | 300 mg como dosis única | 200 mg dos veces x día | 8 | ↓1 (↓35 a↑55) | ↓54 (↓6 a↑151) | ↔ |
| Nelfinavir | 750 mg tres veces | 200 mg x día | 23 | ↔ | ↔ | ↓32 |

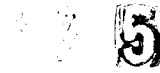
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

26

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



PROTEASE®

| Nelfinavir-M8 metabolito | x día | durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | | | | (↓50 a↑5) |
|---|--|--|----|-------------------|------------------------|------------------------|
| | | | | ↓62 (↓70 a↓53) | ↓59 (↓68 a↓48) | ↓66 (↓74 a↓55) |
| Ritonavir | 600 mg dos veces x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 18 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Stavudina | 30-40 mg dos veces x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 22 | ↔ | ↔ | § |
| Zalcitabina | 0,125-0,25 mg tres veces x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 6 | ↔ | ↔ | § |
| Zidovudina | 100-200 mg tres veces x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces por día durante 14 días | 11 | ↓28 (↓40 a↓4) | ↓30 (↓51 a↓14) | § |
| Otros fármacos | | | | AUC | C_{máx} | C_{min} |
| Claritromicina ^a Metabolito 14-OH-claritromicina | 500 mg dos veces x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 15 | ↓31 (↓38 a↓24) | ↓23 (↓31 a↓14) | ↓56 (↓70 a↓36) |
| | | | | ↑42 (↑16 a↑73) | ↑47 (↑21 a↑80) | ↔ |
| Etinilestradiol ^a y Noretindrona ^a | 0,035 mg (de noretindrona+eti nilestradiol) 1 mg (de noretindrona+eti nilestradiol) | 200 mg x día durante 14 días ; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 10 | ↓20 (↓33 a↓3) | ↔ | § |
| | | | | ↓19 (↓30 a↓7) | ↓16 (↓27 a↓3) | § |
| Acetato de depomedroxiprogesterona | 150 mg cada 3 meses | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 32 | ↔ | ↔ | ↔ |



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1875



PROTEASE®

| | | | | | | |
|---|---------------------|--|----|--|--------------------|---------------------|
| Fluconazol | 200 mg x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 19 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Ketoconazol ^a | 400 mg x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 21 | ↓72 (↓80 a ↓60) | ↓44 (↓58 a ↓27) | § |
| Metadona ^a | Dosis personalizada | 200 mg x día durante 14 días, 200 mg dos veces x día durante un periodo ≥ 7 días | 9 | En un ensayo farmacocinético controlado en el cual se reclutaron 9 pacientes a quienes se le administró metadona de manera crónica y se los sometió asimismo a una terapia con nevirapina en estado estacionario, se observó el triple aumento en el porcentaje de eliminación de metadona | | |
| Rifabutina ^a y Metabolito 25-O- desacetil rifabutina | 150 o 300 mg x día | 200 mg x día durante 14 días, 200 mg dos veces x día durante un periodo ≥ 7 días | 19 | ↑17 (↓2 a ↑40) | ↑28 (↑9 a ↑51) | ↔ |
| | | | | ↑24 ((↓16 a ↑84) | ↑24 (↓16 a ↑84) | ↑22 ((↓16 a ↑84) |
| Rifampina ^a | 600 mg x día | 200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días | 14 | ↑11 (↓4 a ↑28) | ↔ | § |

§ = C_{min} situada por debajo del nivel del ensayo susceptible de ser detectado
 ↑= Aumento, ↓=Disminución, ↔= No se observó efecto alguno
^a Ver sección Interacciones Medicamentosas si desea obtener mayor información relativa a las recomendaciones de carácter clínico.
^b Se hace referencia a pacientes pediátricos que se encuentran dentro del grupo etario cuya edad se sitúa entre los 6 meses y los 12 años.
^c Diseño de grupo paralelo; n para Nevirapina+lopinavir/ritonavir, n para lopinavir/ritonavir sin la administración de otros fármacos.
^d Diseño de grupo paralelo; n=23 para atazanavir/ritonavir administradas sin la utilización de otros fármacos.
^e Se sustenta en la comparación efectuada en los ensayos realizados
^f Se basa en los controles de historial

A raíz del diseño de los ensayos sobre interacciones medicamentosas (en los que a la terapia ya existente para el tratamiento del VIH-1, se le adiciona otra en la cual se procede a la administración de nevirapina durante 28 días), se debió estimar el efecto del fármaco administrado en forma concomitante sobre las concentraciones de nevirapina en plasma en estado estacionario comparando los datos recabados en controles de historial.

La administración de rifampicina produjo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de nevirapina, lo cual, por ende, ocasionó una disminución superior al 50% del AUC y la $C_{máx}$. La utilización de fluconazol generó un aumento de casi un 100% en la exposición a nevirapina, lo cual se sustenta en una comparación efectuada en función de datos de historial. El efecto provocado por otros fármacos que se encuentran enumerados en la Tabla 5 respecto de la farmacocinética de nevirapina no revistió importancia significativa alguna. No se verificó interacción de relevancia significativa con la administración de tripanavir en forma concomitante con dosis bajas de ritonavir y nevirapina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo con nevirapina en ratones y ratas. A los ratones se les administraron dosis de 0, 50, 375 o 750 mg/kg/día durante un período de dos años. Se observó un aumento en la aparición de adenomas y carcinomas hepatocelulares con la totalidad de las dosis administradas en machos y con las dos dosis elevadas administradas en las hembras. En estudios en los que las ratas recibieron nevirapina en dosis de 0, 3,5, 17,5 o 35 mg/kg/día durante un período de dos años, se observó en los machos un incremento en el desencadenamiento de adenomas hepatocelulares con todas las dosis que fueron administradas y dicho aumento en las hembras se constató con la administración de una dosis elevada.

La exposición sistémica (sobre la base de las AUC) observada en todas las dosis administradas en los dos estudios realizados en animales resultó ser inferior a la cuantificada en humanos que recibieron una dosis de 200 mg dos veces al día. Se desconoce el mecanismo de la potencial carcinogénico.

Mutagénesis

Sin embargo, no se ha detectado indicios de actividad mutagénica o clastogénica en nevirapina, en los ensayos de toxicología genética dentro de una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Entre dichos ensayos caben mencionar estudios llevados a cabo para detectar la mutación genética (Ames: cepas de *Salmonella* y *E. coli*), ensayo sobre la mutación genética de células





Laboratorios
RICHMOND

68715



PROTEASE®

mamarias (CHO/HGPRT), estudios citogenéticos en los cuales se empleó la línea de células ováricas de un hámster de procedencia china y un ensayo de micronúcleos en el que se utilizó la médula ósea de un ratón con posterioridad a la administración del fármaco de referencia por vía oral. Dado que nevirapina no presenta actividad genotóxica, se desconoce la trascendencia que pueden revestir en humanos los neoplasmas hepatocelulares observados en ratas y ratones bajo tratamiento con nevirapina.

Trastornos de fertilidad

En estudios de toxicología reproductivos, se observaron indicios de deterioro de la fertilidad en ratas hembra al administrarse dosis que proporcionaron una exposición sistémica en función del AUC, exposición que resulta ser prácticamente equivalente a la observada con la administración de la dosis clínica recomendada de nevirapina.

Toxicología Animal y/o Farmacología

En estudios con animales se ha constatado que nevirapina presenta una amplia distribución en casi la totalidad de los tejidos y atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica.

Embarazo

Embarazo categoría B

No existen estudios adecuados y debidamente controlados realizados en mujeres embarazadas. No se ha detectado a la fecha un mayor riesgo de que se verifiquen defectos congénitos con posterioridad a las exposiciones a nevirapina durante el primer trimestre de embarazo. La prevalencia de defectos congénitos al momento del alumbramiento luego de toda exposición a nevirapina durante cualquier trimestre del embarazo del que se tratase se puede comparar con la prevalencia observada en el grupo poblacional a nivel general.

Se ha informado la ocurrencia de eventos hepáticos graves, incluidos casos letales, en mujeres embarazadas que recibían terapia con nevirapina en forma crónica como parte de un tratamiento combinado para combatir la infección por VIH-1. Independientemente del estadio del embarazo del que se tratase se recomienda que las mujeres que presenten recuentos de células superiores a 250 células/mm³ no procedan a dar inicio a una terapia con nevirapina salvo que los beneficios resultasen ser superiores a los riesgos que se puedan

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

30

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

presentar. Aún no se ha esclarecido si el embarazo aumenta el riesgo que se ha observado en mujeres no embarazadas.

Se recomienda utilizar nevirapina durante el embarazo únicamente cuando el potencial beneficio justificase el potencial de riesgo que conlleva para el feto.

Lactancia

Se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos, a fin de evitar así todo riesgo de transmisión postnatal de VIH-1. Nevirapina se secreta en la leche materna. En virtud del potencial de transmisión del VIH-1, y de la aparición de reacciones adversas graves en madres lactantes, se deberá indicar a las madres que no amamenten a sus hijos en caso de estar en tratamiento con nevirapina.

Empleo en pediatría

En caso de necesitar administrar nevirapina en población pediátrica, se deberá recurrir a forma farmacéutica con el objeto de realizar los ajustes de dosis correspondientes.

Empleo en ancianos

Los ensayos clínicos realizados con nevirapina no incluyeron pacientes de 65 años y mayores en una cantidad suficiente como para poder determinar si los pacientes de edad avanzada presentan una respuesta diferente a la observada en pacientes de menor edad. En términos generales, se debe tener precaución en la selección de la dosis, teniendo en cuenta la mayor frecuencia del deterioro en las funciones hepáticas, renales o cardíacas, como así también la existencia de enfermedades concomitantes o de otros tratamientos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (leve, moderada o grave), no se detectaron cambios de importancia significativa en la farmacocinética de nevirapina. El proceso de metabolización de nevirapina es propulsado ampliamente por el hígado, y los metabolitos de nevirapina se eliminan en gran medida por medio

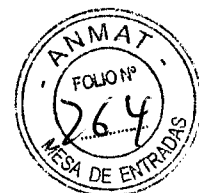
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

del riñón. Se podrán acumular los metabolitos de nevirapina en pacientes sometidos a tratamiento con diálisis; no obstante, se desconoce la trascendencia clínica de dicha acumulación. No es necesario efectuar ajuste alguno en la dosis de nevirapina en pacientes con una CL_{cr} superior o igual a 20 ml/min. En pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis crónico, se deberá administrar una dosis extra de 200 mg una vez concluido cada tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática

No se deberá administrar nevirapina en pacientes con deterioro hepático, moderado o grave (de clase B o C, respectivamente según clasificación de la escala Child-Pugh) puesto que la administración de dicho fármaco podrá generar un aumento en los niveles de nevirapina así como también una acumulación de dicho fármaco en pacientes con enfermedad hepática grave.

REACCIONES ADVERSAS

Debido que los ensayos clínicos se llevan a cabo en un marco de condiciones ampliamente variables, no resulta posible efectuar una comparación directa entre los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos relativos a una droga y los resultantes de los ensayos clínicos referidos a otra droga y es posible que dichos índices no reflejen los valores observados en la práctica clínica.

Entre las reacciones adversas más graves vinculadas con la ingesta de nevirapina cabe mencionar la enfermedad de hepatitis, deterioro hepático, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. La hepatitis/deterioro hepático pueden suscitarse en forma aislada o pueden hallarse vinculados con la presencia de signos de hipersensibilidad entre los que se pueden mencionar erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, o disfunción renal.

Reacción hepática

En ensayos clínicos controlados, se informó la aparición de eventos hepáticos sintomáticos independientemente de su gravedad en un 4% de pacientes a

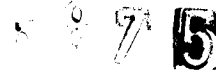
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

32

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



PROTEASE®

quienes se les administró nevirapina (rango que oscila entre un 0% y un 11%) y en un 1% de pacientes asignados a grupos control.

El género femenino y los recuentos de células CD4⁺ más elevados (superiores a las 250 células en pacientes femeninas y mayor a 400 células/mm³ en el caso de pacientes de sexo masculino) generan en dichos pacientes un mayor riesgo de que se susciten estos eventos.

Se observaron aumentos asintomáticos en los valores de las transaminasas (a saber AST o ALT superior a 5X ULN) en un 6% (rango que oscila del 0% al 9%) de pacientes a quienes se les administró nevirapina y en un 6% de pacientes afectados a los grupos control.

La coinfección de hepatitis B o C y/o los aumentos en los valores de las transaminasas al inicio de la terapia con nevirapina se hallan vinculados con un mayor riesgo de que se presenten eventos sintomáticos tardíos (a saber, tras un período de 6 semanas de haberse iniciado la terapia con nevirapina, o período posterior a dichas 6 semanas) y aumentos asintomáticos de AST o ALT.

Las anomalías en las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) se verificaron con mayor frecuencia en pacientes a quienes se les administró nevirapina que en aquellos pacientes asignados a los grupos control.

Reacción cutánea

La erupción constituye la toxicidad de tipo clínico que se observa con mayor frecuencia con la administración de nevirapina, y puede ser de tipo grave o letal.

En cuanto al cuadro de erupción, se desencadena con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de terapia. Las erupciones por lo general son de leves a moderada, o implican erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares, con presencia o ausencia de prurito, situadas en el tronco, rostro y extremidades. En ensayos clínicos controlados, se constató la existencia de erupciones de Grado 1 y 2 en 13% de los pacientes que recibieron nevirapina en contraposición con el 6% de pacientes a los que se les administró placebo durante las primeras 6 semanas de terapia. Se informaron episodios de erupciones de Grado 3 y 4 en el 2% de pacientes a quienes se les administró nevirapina en comparación con un porcentaje inferior al 1% de pacientes que recibió placebo. En las mujeres se observa una tendencia a presentar un mayor riesgo de experimentar erupciones vinculadas con la administración de nevirapina.

En la Tabla 3 se consignan los eventos adversos de intensidad moderada o grave que se presentaron en un porcentaje superior al 2% de los pacientes que recibieron nevirapina en ensayos controlados con placebo y que se hallan vinculados con el tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

33

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyira Zini
Apoderada

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con eventos moderados o graves vinculados con la administración del fármaco constatado en ensayos controlados con placebo realizados en adultos

| | Estudio 1 | | Estudio 2 | |
|---|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| | Nevirapina (n=1121) | Placebo (n=1128) | Nevirapina (n=253) | Placebo (n=203) |
| Exposición promedio (estimada en semanas) | 58 | 52 | 28 | 28 |
| Toda clase de evento adverso | 15% | 11% | 32% | 13% |
| Erupción | 5 | 2 | 7 | 2 |
| Náuseas | 1 | 1 | 9 | 4 |
| Granulocitopenia | 2 | 3 | <1 | 0 |
| Dolor de cabeza | 1 | <1 | 4 | 1 |
| Fatiga | <1 | <1 | 5 | 4 |
| Diarrea | <1 | 1 | 2 | 1 |
| Dolor abdominal | <1 | <1 | 2 | 0 |
| Mialgia | <1 | 0 | 1 | 2 |

1-En la terapia de base se administró 3TC en todos los pacientes y combinaciones de INTR e inhibidores de la proteasa (IP por su sigla en inglés). En dichos pacientes se verificaron recuentos de células CD4⁺ inferiores a 200 células/mm³.

2-En la terapia de base se administró zidovudina y zidovudina+didanosina. En lo concerniente a la monoterapia con nevirapina, la misma se administró en algunos pacientes, en quienes se constató un recuento de células CD4⁺ superior o equivalente a 200 células/mm³.

Anomalías de Laboratorio

Se observaron anomalías en análisis de enzimas hepáticas (AST, ALT) con mayor frecuencia en pacientes a quienes se les administró nevirapina que en aquellos pacientes asignados a los grupos control. (Tabla 4). Los aumentos asintomáticos en GGT se suscitaron con mayor frecuencia si bien no fueran una contraindicación para continuar con la terapia con nevirapina siempre y cuando no se verificaron aumentos en otros análisis de enzimas hepáticas. Se observaron otras anomalías de laboratorio (bilirrubina, anemia, neutropenia, trombocitopenia) con igual frecuencia en ensayos clínicos al comparar la terapia con nevirapina y los respectivos regímenes de control (ver Tabla 2).

Tabla 4- Anomalías de laboratorio

| Anomalías de laboratorio | Estudio 1 | | Estudio 2 | |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| | Nevirapina (n=1121) | Placebo (n=1128) | Nevirapina (n=253) | Placebo (n=203) |
| Química Sanguínea | | | | |
| SGPT (ALT) >250 U/l | 5 | 4 | 14 | 4 |
| SGOT (AST) >250 U/l | 4 | 3 | 8 | 2 |
| Bilirrubina >2,5 mg/dl | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Hematología | | | | |
| Hemoglobina | 3 | <1 | 4 | 0 |
| Plaquetas <50.000/mm ³ | 1 | <1 | 5 | 2 |





Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

| Neutrófilos < 750/mm ³ | 13 | 14 | 4 | 1 |
|---|----|----|---|---|
| 1-En la terapia de base se administró 3TC en todos los pacientes y combinaciones de INTR e IP. En dichos pacientes se verificaron recuentos de células CD4 ⁺ inferiores a 200 células/mm ³ . | | | | |
| 2-En la terapia de base se administró zidovudina y zidovudina+didanosina. En lo concerniente a la monoterapia con nevirapina, la misma se administró en algunos pacientes, en quienes se constató un recuento celular CD4 ⁺ superior o equivalente a 200 células/mm ³ . | | | | |

Experiencia poscomercialización

Además de los eventos adversos identificados durante el transcurso de los ensayos clínicos realizados se ha identificado también la aparición de las siguientes reacciones adversas durante el período de administración de nevirapina posterior a su aprobación. Considerando que dichas reacciones son informadas en forma voluntaria por parte de un grupo poblacional cuya dimensión se desconoce, no siempre resulta viable establecer un estimado de su frecuencia o determinar una relación causal con la exposición al fármaco.

- Cuerpo como un todo: fiebre, somnolencia, retiro del fármaco
- Gastrointestinales: vómitos
- Hepáticas y del sistema biliar: ictericia, hepatitis fulminante y colestásica, necrosis hepática, deterioro hepático.
- Hematología: anemia, eosinofilia, neutropenia.
- Músculo-esqueléticas: artralgia, rabdomiolisis vinculadas con reacciones cutáneas y/o hepáticas.
- Neurológicas: parestesia.
- Piel y extremidades: se ha informado la aparición de la totalidad de las reacciones enumeradas a continuación a saber: reacciones alérgicas tales como anafilaxia, angioedema, erupciones bullosas, estomatitis ulcerativa y urticaria.

Asimismo, se ha desencadenado la aparición de síndrome de hipersensibilidad y reacciones de hipersensibilidad acompañadas por erupción vinculada con hallazgos constitucionales como por ejemplo fiebre, ampollamiento, lesiones orales conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, malestar general o anomalías hepáticas de importancia significativa así como la presencia de una o más de las reacciones que se enumeran a continuación: hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, y/o disfunción renal.

Durante la etapa de control posterior a la comercialización del producto, se observó que la anemia se presenta con mayor frecuencia en pacientes pediátricos si bien no resulta posible descartar que el cuadro de anemia se suscite a raíz de la utilización del fármaco de referencia.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

35

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto conocido contra la sobredosis con nevirapina. Se han informado casos de sobredosis con nevirapina con la administración de dosis que oscilaron entre 800 y 1800 mg al día durante un período máximo de 15 días. En pacientes con sobredosis se suscitaron eventos en los que se pueden mencionar edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, infiltrados pulmonares, erupción, vértigo, vómitos y pérdida de peso. Se logró la remisión de la totalidad de los eventos con posterioridad a la interrupción del tratamiento con nevirapina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

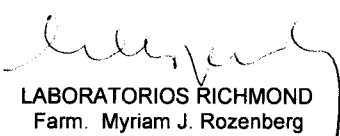
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar. Preservar de la luz y la humedad.

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 56.357**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Arcano S.A.
Laboratorios Argenpack S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica”

“Fecha de última revisión”



Laboratorios
RICHMOND

6875



PROTEASE®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

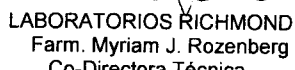
Cada comprimido contiene:


| Principio Activo | Cantidad |
|---------------------------------|-----------------|
| Nevirapina | 200 mg |
| Excipientes | |
| Lactosa anhidra | 310 mg |
| Dióxido de silicio coloidal 200 | 5,4 mg |
| Celulosa microcristalina PH102 | 220 mg |
| Almidón glicolato de sodio | 33,0 mg |
| Estearato de magnesio | 5,0 mg |
| Polivinilpirrolidona K-30 | 26,6 mg |

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

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es PROTEASE®?
2. ¿Qué debo saber sobre PROTEASE®?
3. ¿Qué decir a mi médico antes de tomar PROTEASE®?
4. ¿Cómo tomar PROTEASE®?
5. Posibles efectos adversos
6. Conservación de PROTEASE®
7. Presentación


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



PROTEASE®

1. ¿Qué es PROTEASE® y para que se utiliza?

PROTEASE® es un medicamento recetado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) junto con otros medicamentos.

Nevirapina pertenece a una clase de medicamentos anti-VIH llamados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs).

Cuando se utiliza con otros medicamentos para el VIH, nevirapina puede:

- Reducir la cantidad de VIH en la sangre (llamado "carga viral").
- Ayudar a aumentar el número de células CD4⁺(T) en las células de la sangre que ayudan a luchar contra otras infecciones

La reducción de la cantidad de VIH y aumentar el recuento de células CD4⁺(T) puede mejorar su sistema inmunológico. Esto puede reducir su riesgo de muerte o de infecciones que pueden ocurrir cuando su sistema inmunológico está débil (infecciones oportunistas).

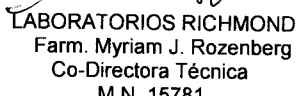
PROTEASE® no cura la infección por VIH o el SIDA.

PROTEASE® no cura el VIH o el SIDA y usted puede continuar con las enfermedades asociadas con la infección por VIH-1, incluyendo infecciones oportunistas. Usted debe permanecer bajo el cuidado de un médico al usar **PROTEASE®**.

Se debe permanecer en terapia continua para controlar la infección por VIH y disminuir enfermedades relacionadas con el VIH.

Evite hacer cosas que pueden propagar la infección por VIH-1 a los demás:

- **No comparta agujas u otro equipo con inyecciones**
- **No comparta artículos personales que puedan tener sangre o fluidos corporales en ellos, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitar.**
- **No tenga ningún tipo de relaciones sexuales sin protección.** Siempre practique sexo seguro usando un condón de látex o poliuretano para reducir el riesgo de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elijira Zini
Apoderada



2. ¿Qué debo saber sobre PROTEASE®?

PROTEASE® puede causar efectos secundarios graves. Estos incluyen problemas hepáticos graves en la piel y que pueden causar la muerte. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero su riesgo es mayor durante las primeras 18 semanas de tratamiento.

Problemas graves de hígado: Cualquiera que tome nevirapina puede tener problemas graves de hígado. En algunos casos estos problemas en el hígado pueden conducir a insuficiencia hepática y la necesidad de un trasplante de hígado o la muerte.

Las personas que tienen un recuento de células CD4⁺ superior cuando comienzan el tratamiento con **PROTEASE®** tienen un mayor riesgo de problemas hepáticos, especialmente:


- Las mujeres con recuentos de CD4⁺ superiores de 250 células/mm³. Este grupo tiene el mayor riesgo.
- Los hombres con recuentos de CD4⁺ superiores a 400 células/mm³

Si usted es una mujer con recuentos de CD4⁺ superiores a 250 células/mm³ o un hombre con recuentos de CD4⁺ superiores a 400 células/mm³, usted y su médico decidirán si **PROTEASE®** es el adecuado para usted.

En general, las mujeres tienen un mayor riesgo de problemas en el hígado en comparación con los hombres.

Las personas que tienen resultados de las pruebas hepáticas anormales antes de comenzar el tratamiento con nevirapina y las personas con hepatitis B o C también tienen un mayor riesgo de padecer problemas hepáticos.

Usted puede tener una erupción si tiene problemas en el hígado.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Deje de tomar **PROTEASE®** y llame a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- Orina oscura
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- Movimientos intestinales (heces de color claro)
- Fiebre
- Náusea (malestar estomacal)
- Malestar o como si usted tuviera gripe
- Dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas
- Cansancio
- Pérdida de apetito

Su médico debe ver y hacer análisis de sangre con frecuencia para comprobar su función hepática durante las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina.

Usted debe seguir controlándose periódicamente su hígado durante el tratamiento con nevirapina. Es importante que usted mantenga todas sus citas con el médico.

Erupción grave y reacciones cutáneas: las erupciones en la piel son el efecto secundario más común de nevirapina. La mayoría de las erupciones ocurren en las primeras 6 semanas de tratamiento con nevirapina. Erupciones y reacciones cutáneas pueden ser graves y potencialmente mortales, y en algunas personas, pueden conducir a la muerte. Deje de usar nevirapina y llame a su médico de inmediato si tiene una erupción con cualquiera de los siguientes síntomas:

- Ampollas
- Úlceras de boca
- Ojos rojos o inflamados (conjuntivitis)
- Problemas del hígado
- Hinchazón de la cara
- Fiebre
- Malestar o como usted tuviera gripe
- Cansancio
- Dolores musculares o articulares



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROTEASE®

Si su médico le dice que deje el tratamiento con nevirapina, ya que ha tenido algunos problemas graves del hígado o la piel de los descritos anteriormente, nunca debe tomar nevirapina nuevamente.

3. Qué decir a mi médico antes de tomar PROTEASE®?

Antes de tomar **PROTEASE®**, informe a su médico si:

- Tiene o ha tenido hepatitis (inflamación del hígado) o problemas con su hígado.
- Recibe diálisis
- Tienen problemas de la piel, tales como una erupción
- Su hijo tiene dificultad para tragar las pastillas
- Tiene otras condiciones médicas
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si nevirapina dañará a su bebé nonato.
- Están en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Nevirapina puede pasar a la leche materna y puede dañar a su bebé. Usted no debe amamantar si tiene VIH debido al riesgo de transmitir el VIH a su bebé. No amamante durante el tratamiento con nevirapina. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Uso de PROTEASE® con otros medicamentos

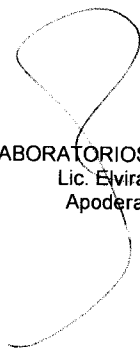
Informe a su médico y farmacéutico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y medicamentos de venta libre, vitaminas y hierbas. **PROTEASE®** puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la eficacia de **PROTEASE®**.

No debe tomar **PROTEASE®** si también está tomando:

- Hierba de San Juan puede reducir la cantidad de nevirapina en su cuerpo.
- Efavirenz, etravirina, rilpivirina o delavirdina
- Boceprevir
- Telaprevir
- Atazanavir
- Lopinavir y ritonavir (una vez al día)



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROTEASE®

- Fosamprenavir cálcico sin ritonavir
- Itraconazol
- Ketoconazol
- Rifampicina
- Pastillas anticonceptivas. Las píldoras anticonceptivas orales (anticonceptivos orales) y otros tipos de hormonas de control de la natalidad pueden no funcionar para prevenir el embarazo. Hable con su médico acerca de otros tipos de control de la natalidad que se puede utilizar para prevenir el embarazo. Durante el tratamiento con nevirapina.

También informe a su médico si está tomando:

- Claritromicina
- Fluconazol
- Indinavir
- Metadona
- Nelfinavir
- Rifabutina
- Warfarina
- Saquinavir
- Amiodarona, disopiramida, lidocaína
- Carbamazepina, clonazepam, etosuximida
- Diltiazem, nifedipina, verapamilo
- Ciclofosfamida
- Ergotamina
- Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- Cisaprida
- Fentanilo

Si no está seguro si toma un medicamento anteriormente mencionado, consulte a su médico o farmacéutico.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrar a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

4. ¿Cómo tomar PROTEASE®?

- **PROTEASE®** se toma siempre en combinación con otros medicamentos anti-VIH.
- Tomar **PROTEASE®** exactamente como su médico le dice que tome la misma. No cambie su dosis a menos que su médico se lo indique.
- **PROTEASE®** se puede tomar con o sin alimentos.
- No pierda una dosis de nevirapina. Si se olvida una dosis de nevirapina, tome la dosis perdida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis pasada, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis al mismo tiempo.

Si deja de tomar nevirapina durante más de 7 días, consulte a su médico cuánto debe tomar antes de empezar a tomarlo de nuevo. Es posible que deba comenzar a tomar la dosis inicial de nevirapina de nuevo, que se toma 1 hora cada día durante 14 días. Es importante que sólo tome una dosis de nevirapina cada día durante los primeros 14 días.

Dosis:

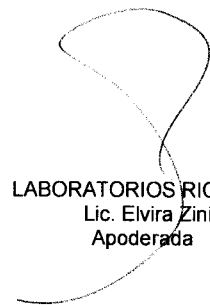
Su médico debe comenzar con una dosis cada día para reducir la posibilidad de contraer una erupción grave. **Es importante que sólo tome una dosis de nevirapina cada día durante los primeros 14 días.**

- **Llame a su médico de inmediato si tiene una erupción de la piel durante los primeros 14 días de tratamiento con nevirapina.**
- **No aumente la dosis a 2 veces al día si usted tiene una erupción.**
- Nunca debe tomar su dosis de partida de más de 28 días. Si después de 28 días usted todavía está recibiendo esta dosis de partida porque tiene un sarpullido, usted y su médico deben hablar acerca de la prescripción de otro medicamento para el VIH en lugar de nevirapina.

Día 15, tomará un comprimido de **PROTEASE®** dos veces al día.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

5. Posibles efectos adversos

PROTEASE® puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **Cambios en el sistema inmune (síndrome de reconstitución inmunitaria)** puede ocurrir cuando empiece a tomar medicamentos contra el VIH. Su sistema inmune puede fortalecerse y empezar a luchar contra las infecciones que se han ocultado en su cuerpo por un largo tiempo. Informe a su médico si comienza a tener nuevos síntomas después de comenzar su medicamento para el VIH.
- **Cambios en la grasa corporal** puede ocurrir en algunas personas que toman tratamiento antirretroviral. Estos cambios pueden incluir una mayor cantidad de grasa en la espalda superior y el cuello ("joroba de búfalo"), de mama, y alrededor de la mitad de su cuerpo (tronco). La pérdida de grasa de las piernas, los brazos y la cara también puede ocurrir. La causa y la salud a largo plazo efectos de estos problemas no se conocen en este momento.


El efecto secundario más común de nevirapina es la erupción.

6. Conservación de **PROTEASE®**

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar.

7. Presentación

10, 20, 30, 40, 50, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



6 8 7 5



PROTEASE®

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 49287**

*"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"*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:


Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorio Arcano S.A.
Laboratorios Argenpack S.A.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no
puede repetirse sin una nueva receta médica."**

"Fecha de revisión última."



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zjni
Apoderada