



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6008-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-10141-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-10141-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIRAMUNE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION ORAL / NEVIRAPINA 50 mg / ml; aprobada por Certificado N° 45.798.

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 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 BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VIRAMUNE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y

concentración: SUSPENSION ORAL / NEVIRAPINA 50 mg / ml, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-10141-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2016.06.11 09:22:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.11 09:22:58 -0300

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim



-----Información al Profesional-----

VIRAMUNE®

NEVIRAPINA

Suspensión oral 50 mg/5 ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

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

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

INDICACIONES:

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

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

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

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

ACCION FARMACOLOGICA:

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

En los estudios clínicos, VIRAMUNE® se ha asociado con un aumento del colesterol HDL y una mejoría general en el cociente de colesterol total: colesterol HDL, lo cual en la población general se consideraría asociado con un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ausencia de estudios

Mano de Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico

IE-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

página 1 de 33

1 de 41 páginas.

ORIGINAL



clínicos específicos con VIRAMUNE® sobre la modificación del riesgo cardiovascular en los pacientes infectados con virus HIV, se desconoce el impacto clínico de estos hallazgos. Se debe guiar la selección de drogas antirretrovirales primordialmente por su eficacia antiviral.

Actividad antiviral (in vitro):

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

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

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

Resistencia:

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

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

Se produjeron cambios fenotípicos y genotípicos en aislamientos de HIV 1 de pacientes sin tratamiento previo, que recibieron VIRAMUNE® (n=24) o VIRAMUNE® + zidovudina (n=14) que fueron monitorizados en estudios de Fase I/II al cabo de 1 a 12 semanas. Luego de una semana de tratamiento con VIRAMUNE® como monoterapia, aislamientos 3/3 pacientes presentaron disminución de la susceptibilidad in vitro a la nevirapina; una o más mutaciones RT al aminoácido en las posiciones K103N,V106A,V108I,Y181C,Y188C y G190A fueron detectadas en algunos pacientes dentro de las primeras 2 semanas de haber iniciado el tratamiento.

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

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

Marcelo Carlos Ostrowe
Boehringer Ingelheim
Farmaceutico M N N° 14.225
Director Técnico Apod. 2018

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

A.N.M.A.
000349

Resistencia en Prevención de Transmisión Vertical Madre-Hijo:

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

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

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

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

A partir de un estudio en el que los niños de madres infectadas por el VIH recibieron placebo o una dosis única de nevirapina (30 niños infectados por el VIH, 15 que habían recibido placebo y 15 que habían recibido nevirapina), los mismos fueron subsecuentemente tratados con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Después de 6 meses de tratamiento con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, se presentó fracaso virológico en un número significativamente mayor de niños que habían recibido previamente una dosis única de nevirapina (10 de 15), que en los que anteriormente habían recibido placebo (1 de 15). La combinación de otros antirretrovirales con una dosis única nevirapina atenúa la aparición de resistencia a la nevirapina.

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

Resistencia Cruzada:

Se ha observado *In vitro* una rápida aparición de cepas de VIH que presentan resistencia cruzada a los NNRTI. Los aislamientos de HIV-1 resistentes a nevirapina presentaron resistencia cruzada a los NNRTI delavirdina y efavirenz. El 88NYI confirió una reducción de 22 y 7 veces en la susceptibilidad de delavirdina y efavirenz, respectivamente, pero no disminución en la susceptibilidad a etravirina. Del mismo modo, la sustitución Y181I redujo la susceptibilidad a delavirdina y etravirina, 3 y 8 veces respectivamente, pero no redujo la de efavirenz. Sin embargo, los aislamientos resistentes a nevirapina fueron susceptibles a didanosina y zidovudina. Del mismo modo, los aislamientos resistentes a zidovudina fueron susceptibles a nevirapina en cultivos celulares.

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

FARMACOCINETICA:

Marcelo Carlos Castro
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14 225
Director Técnico Apontado

ORIGINAL



FOLIO
346
Boehringer
Ingelheim

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

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

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

Distribución:

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

Metabolismo y Eliminación:

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

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

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

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

Miguel Carlos Crespo

Boehringer Ingelheim

Farmacéutico M.N.N. 14 225

Dirección: Tucumán

página 4 de 33

4 de 41 páginas.

ORIGINAL



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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática:

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

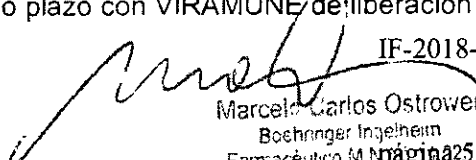
En un estudio clínico farmacocinético en que pacientes cirróticos negativos para HIV-1 con insuficiencia hepática leve (Child-Plugh A, n=6), o moderada (Child-Plugh B, n=4), recibieron una sola dosis de 200 mg de VIRAMUNE de liberación inmediata, se observó un aumento significativo en el AUC de nevirapina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

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

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

Raza: Una evaluación de las concentraciones plasmáticas de nevirapina (datos combinados de varios ensayos clínicos), de pacientes infectados con HIV-1 (27 de raza negra, 24 hispanos, y 189 caucásicos), no reveló diferencias marcadas en las concentraciones mínimas de nevirapina en el estado estacionario ($C_{min ss}$, mediana 4.7ug/ml en raza negra, 3.8 ng/ml en hispanos, 4.3 ng/ml en caucásicos) con tratamiento a largo plazo con VIRAMUNE de liberación

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT


Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.
Director Técnico Apoderado

página 25 de 33

5 de 41 páginas.

ORIGINAL



inmediata 400 mg/día. Sin embargo, la farmacocinética de nevirapina, no ha sido evaluada específicamente con respecto a los efectos de origen étnico.

Pacientes Pediátricos:

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

Los resultados del estudio de 48 semanas en Sudáfrica, confirmo que tanto la dosis de 4/7 mg/kg y 150 mg/m² fue bien tolerada y efectiva en el tratamiento antiretroviral de pacientes pediátricos naive. Una marcada mejoría en el porcentaje de células CD4+ fue observada durante las 48 semanas en ambos grupos de dosis. Así como ambos regímenes de dosis fueron efectivos en reducir la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observaron efectos de seguridad no esperado en ninguno de los grupos de dosis.

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edades entre 0,77 – 13,7 años) del grupo de farmacocinética intensiva, demostró que el aclaramiento de nevirapina aumentó al aumentar la edad, en consonancia con el aumento de la superficie corporal. La administración de dosis de nevirapina de 150 mg/m² dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m² cada día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4-6 µg/ml (como se había previsto a partir de los datos en adultos). Además, las concentraciones valle de nevirapina observadas fueron comparables entre los dos métodos.

El análisis consolidado de los protocolos 245, 356, 366, 377 y 403 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS ClinicalTrialsGroup, PACTG), permitió la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n=17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro del rango observado en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, particularmente en el segundo mes de edad.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

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

Pacientes adultos (mayores de 16 años): La dosis recomendada de VIRAMUNE® es de 20 ml (200 mg) de suspensión oral una vez por día, durante los primeros 14 días (este período de dosificación inicial es imprescindible pues disminuye la posibilidad de rash cutáneo), siguiendo posteriormente con 20 ml (200 mg) de suspensión oral dos veces por día, combinado con al menos dos fármacos antirretrovirales. VIRAMUNE® se puede tomar con o sin alimentos. Para los tratamientos administrados concomitantemente, se recomienda seguir el dosaje y monitoreo indicados por los fabricantes.

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

En base a la superficie corporal, utilizando la fórmula de Mosteller, la dosis oral recomendada en pacientes pediátricos de todas las edades es de 150 mg/m² una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 150 mg/m² dos veces al día.

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
Dr. Carlos Octrowel
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.325
Químico Técnico. Asesor
página 6 de 33

ORIGINAL



Cálculo del volumen de VIRAMUNE® suspensión oral (50mg/5ml) requerido en aquellos pacientes pediátricos cuya pauta de dosificación se calcule en función de la superficie corporal a razón de 150 mg/m²:

| Rango de superficie corporal (m ²) | Volumen (ml) |
|--|--------------|
| 0.08 – 0.25 | 2.5 |
| 0.25 – 0.42 | 5 |
| 0.42 – 0.58 | 7.5 |
| 0.58 – 0.75 | 10 |
| 0.75 – 0.92 | 12.5 |
| 0.92 – 1.08 | 15 |
| 1.08 – 1.25 | 17.5 |
| 1.25+ | 20 |

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

Fórmula de Mosteller: Superficie corporal (m²) =

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

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

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

| Rango de peso (kg) en pacientes < 8 años recibiendo 7 mg/kg en base al peso corporal. | Rango de peso (kg) en pacientes ≥ 8 años recibiendo 4 mg/kg en base al peso corporal. | Volumen (ml) |
|---|---|--------------|
| 1.79 – 5.36 | 3.13 – 9.38 | 2.5 |
| 5.36 – 8.93 | 9.38 – 15.63 | 5 |
| 8.93 – 12.50 | 15.63 – 21.88 | 7.5 |
| 12.50 – 16.07 | 21.88 – 28.12 | 10 |
| 16.07 – 19.64 | 28.12 – 34.37 | 12.5 |
| 19.64 – 23.21 | 34.37 – 40.62 | 15 |
| 23.21 – 26.79 | 40.62 – 46.88 | 17.5 |
| 26.79+ | 46.88+ | 20 |

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

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

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

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

IE-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
Magdalena Santos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M N N° 14 225
Director Técnico
página 7 de 33

ORIGINAL



inmediatamente después de su nacimiento y una segunda dosis vía oral de VIRAMUNE® de 2 mg/kg dentro de 24-72 horas después de la primera dosis.

La suspensión oral de VIRAMUNE® debe agitarse bien previo a su administración. Es importante que se administre la exacta cantidad indicada utilizando la jeringa de dosificación oral o el vaso dosificador. Se recomienda utilizar una jeringa de dosificación oral, especialmente cuando se administra un volumen de 5 ml o menos. Si se utiliza un vaso dosificador debe ser enjuagado luego del uso y la solución del enjuague, administrada también al paciente.

Consideraciones para el manejo de la dosis

VIRAMUNE® puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

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

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

Hay toxicidades que requieren la interrupción del tratamiento con Viramune (ver sección: "Precauciones").

Ancianos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Nevirapina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones: "Precauciones" y "Farmacocinética").

CONTRAINDICACIONES:

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

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

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

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

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

Marchio Centro
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14 225
Director Técnico Ap. Or. 18-22322851-APN-DERM#ANMAT
página 8 de 33

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

FOLIO
000351

ADVERTENCIAS:

Las reacciones adversas más graves asociadas a la nevirapina son hepatitis/insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. La hepatitis/insuficiencia hepática pueden estar asociadas con signos de hipersensibilidad que pueden incluir exantema con o sin fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía o insuficiencia renal. Las primeras 18 semanas de tratamiento con VIRAMUNE® constituyen un período crítico que requiere una cuidadosa monitorización intensiva del paciente clínica y de laboratorio para detectar daño hepático potencialmente fatales y reacciones cutáneas. No se determinó la frecuencia óptima de control durante este periodo. Algunos expertos recomiendan control clínico y de laboratorio más de una vez por mes. Después de las primeras 18 semanas, se debe continuar con el control clínico y de laboratorio de manera frecuente durante todo el tratamiento.

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

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

Reacciones cutáneas:

Se han presentado, en pacientes tratados con VIRAMUNE® reacciones cutáneas severas, en algunos casos con riesgo de vida, y en otros, fatales. Se produjo más comúnmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, hallazgos inespecíficos y disfunción orgánica incluyendo insuficiencia hepática. Se observó rhabdomiólisis en algunos pacientes con reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina.

Debe interrumpirse la nevirapina en forma permanente en pacientes que presenten signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, exantema grave o acompañado de fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial y/o hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía e insuficiencia renal), y solicitar de inmediato una evaluación médica. **Debe discontinuarse permanentemente después de un exantema grave combinado con trasaminasas elevadas u otros síntomas, o reacción de hipersensibilidad.**

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

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

Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas severas, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios (4

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

Dr. Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14 227
Dirección de Farmacia, 9 de 33

ORIGINAL



mg/kg/día ó 150 mg/m² para pacientes pediátricos) durante el período inicial y un retraso prolongado entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo de desarrollar rash que los hombres, recibiendo VIRAMUNE® o una terapia que no lo incluya.

Reacciones hepáticas:

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

En algunos casos, los pacientes presentaron síntomas prodrómicos inespecíficos de cansancio, malestar, anorexia, náusea, ictericia, sensibilidad hepática o hepatomegalia, con o sin niveles inicialmente anormales de transaminasas séricas. Se observó exantema en la mitad de los pacientes con eventos adversos hepáticos sintomáticos. Algunos de estos estuvieron acompañados con fiebre y síntomas parecidos a la gripe. Otros, especialmente aquellos con exantema y otros síntomas, evolucionaron a insuficiencia hepática con elevación de transaminasas, con o sin hiperbilirrubina, encefalopatía hepática, tiempo prolongado de tromboplastina, o eosinofilia. Se observó rhabdomiólisis en algunos pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas a la nevirapina. **Se debe aconsejar a los pacientes con signo o síntomas de hepatitis a discontinuar nevirapina, y realizar de inmediato una evaluación médica, la cual debe incluir pruebas bioquímicas de función hepática.**

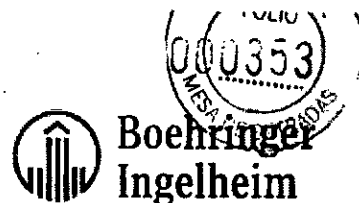
La coinfección con hepatitis B o C, y/o aumentos de las elevaciones de transaminasas al inicio del tratamiento con nevirapina, están asociadas con un mayor riesgo de eventos adversos sintomáticos posteriores (6 semanas o más después de iniciar con nevirapina) y aumentos asintomáticos en transaminasas.

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

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

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

ORIGINAL



respectivamente).

Monitorización hepática:

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

Si los valores de SGOT o SGPT aumentan a >5 veces el LSN durante el tratamiento, la administración de nevirapina debe interrumpirse inmediatamente. Si los valores de SGOT o SGPT regresan a los valores basales y si el paciente no ha presentado signos o síntomas de hepatitis, exantema, sintomatología general u otros hallazgos que sugieran disfunción de un órgano, se puede reintroducir nevirapina, según cada caso particular, a la dosis inicial de 200 mg/día durante 14 días seguida de 400 mg/día. En estos casos, se requiere monitorización hepática más frecuente. Si vuelven a aparecer las anomalías de la función hepática, nevirapina debe interrumpirse permanentemente.

En algunos casos el daño hepático progresa a pesar de la interrupción del tratamiento. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes de la aparición de signos y síntomas de hepatitis. El diagnóstico de hepatotoxicidad debe considerarse en este contexto, incluso si las transaminasas fueron inicialmente normales, o si diagnósticos alternativos son posibles.

Resistencia

VIRAMUNE NO debe utilizarse como droga única para tratar el HIV-1, o agregado como una única droga a un régimen terapéutico que está fallando. El virus resistente surge rápidamente cuando nevirapina se administra como monoterapia. La elección de los nuevos agente antirretrovirales que se utilizan en combinación con nevirapina debe tener en cuenta el potencial de resistencia cruzada.

Otras advertencias:

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

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

Síndrome de reconstitución inmune:

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

Redistribución de grasa

Se observaron redistribución /acumulación de grasa corporal incluyendo obesidad central, aumento

IE-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

Marcelo Carlos Ostrover
Boehringer Ingelheim

Farmacéutico M.N.N.º 14.225
Director Técnico

página 11 de 33

11 de 41 páginas.

ORIGINAL



de la grasa dorso-cervical, emaciación periférica y facial, agrandamiento de pechos, y "aspecto cushingoides" en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se determinó una relación causal.

Osteonecrosis:

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

Advertencia sobre el uso concomitante con otros fármacos (Para obtener una descripción detallada, véase "Interacciones")

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

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

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

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

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

PRECAUCIONES:

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

Se ha demostrado que nevirapina es un inductor de las enzimas metabólicas de citocromo P450 hepático (CYP3A y 2B6). La administración concomitante de VIRAMUNE® y fármacos metabolizados por CYP3A y CYP2B6, podría reducir las concentraciones plasmáticas de otros

Mircael Carlos
Farmacéutico M.N. N° 14.226
Director Técnico, Apud

ORIGINAL



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

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

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

| Drogas por áreas terapéuticas | Interacción | Recomendaciones relativas a la co-administración |
|--|---|--|
| Antiinfecciosos | | |
| Didanosina 100-150 mg dos veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | Didanosina AUC ↔ Didanosina C _{max} ↔ Didanosina C _{min} § | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con didanosina |
| Emtricitabina | Emtricitabina no es un inhibidor de la enzima CP450 humana | No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se administra en combinación con emtricitabine |
| Abacavir | En microsomas de hígado humano abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450 | No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se administra en combinación con abacavir |
| Lamivudina 150mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día) | Ningún cambio en el aclaramiento aparente de lamivudina y en el volumen de distribución, lo que sugiere que no hay efecto de inducción de la nevirapina sobre el aclaramiento de la lamivudina. | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con lamivudina |
| Estavudina: 30/40mg dos veces al día, (NVP 200 mg una vez al día x | Estavudina AUC ↔ Estavudina C _{max} ↔ Estavudina C _{min} § | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando |

IF-2018-212285-SEN-DEPM#ANMAT

Manuel Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M. K. N.º 14.225
Director Técnico

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

FOLIO
000356

| | | |
|--|---|--|
| 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | Nevirapina: comparado con los controles históricos, los niveles aparecen sin cambios | combinación con estavudina |
| Tenofovir 300 mg QD (NVP 200 mg BID) | Los niveles de Tenofovir permanecen sin cambios. No tiene efecto sobre los niveles de nevirapina. | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tenofovir |
| Zalcitabina 0.125-0.25 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | Zalcitabina AUC ↔ Zalcitabina C _{max} ↔ Zalcitabina C _{min} § | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con zalcitabina |
| Zidovudina 100-200 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | Zidovudina AUC ↓28 (↓40 a ↓4) Zidovudina C _{max} ↓30 (↓51 a ↑14) Zidovudina C _{min} § | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con zidovudina |
| Efavirenz 600 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 400 mg una vez al día x 14 días) | Efavirenz AUC ↓28 (↓34 a ↓14) ^a Efavirenz C _{max} ↓12 (↓23 a ↑1) ^a Efavirenz C _{min} ↓32 (↓35 a ↓19) ^a | Establecida. No se recomienda la administración concomitante de nevirapina y efavirenz debido a la combinación ha sido asociada con un aumento en las reacciones adversas y ninguna mejoría en cuanto a la eficacia. |
| Delavirdina | <u>Esta interacción no ha sido estudiada</u> | La administración concomitante de VIRAMUNE® con NNRTIs no está recomendada (ver también Advertencias especiales y precauciones) |
| Etravirina | <u>Uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto</u> | La administración concomitante de VIRAMUNE® con NNRTIs no está recomendada (ver también Advertencias especiales y precauciones) |

[Handwritten signature]
Miguel Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmaceutico M.N. N° 14.229
Director Técnico

IF-2018-22522851-APN-DERM#ANMAT

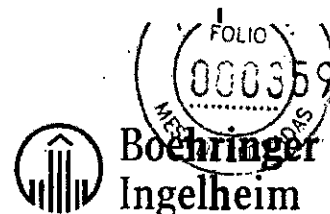


020358
S.A. BOEHRINGER INGELHEIM

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

Marcelo Carlos
 Marcelo Carlos
 Farmaceutico, B.N. N° 14 225
 P. de la Técnica, Apudéfero

ORIGINAL



| | | |
|---|--|--|
| | | la dosis de lopinavir/ritonavir solución oral a 533/133 mg dos veces al día con los alimentos en combinación con nevirapina. |
| Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² dos veces al día (NVP 7 mg/kg o 4 mg/kg una vez al día x 2 semanas; dos veces al día x 1 semana) | <p><u>Pacientes pediátricos:</u> Los resultados de un estudio farmacocinético fueron consistentes con los hallazgos en adultos:</p> <p>Lopinavir AUC ↓22 (↓44 a ↑19)^a LopinavirC_{max} ↓14 (↓36 a ↑16)^a LopinavirC_{min} ↓55 (↓75 a ↓19)^a</p> | Establecida. En niños de 6 meses a 12 años, debe considerarse la posibilidad de aumentar de lopinavir/ritonavir a 13/3,25 mg/kg para los 7 a <15 kg; 11/2.75mg/kg para los de 15 a 45 kg, y hasta una dosis máxima de 533/133 mg para los > 45 kg, dos veces por día, cuando se utiliza en combinación con nevirapina, particularmente para pacientes en los que se sospecha susceptibilidad reducida a lopinavir/ritonavir. |
| Nelfinavir 750 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | <p>Nelfinavir AUC: ↔ NelfinavirC_{max} ↔ NelfinavirC_{min} ↓32 (↓50 a ↑5)</p> <p>Metabolito M8 del nelfinavir: AUC ↓62 (↓70 a ↓53) C_{max} ↓59 (↓68 a ↓48) C_{min} ↓66 (↓74 a ↓55)</p> | Establecida. No se ha establecido la dosis apropiada para nelfinavir en combinación con nevirapina con respecto a la seguridad y eficacia. |
| Ritonavir 600 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | <p>La co-administración no conduce a cambios clínicamente relevantes en ritonavir o los niveles plasmáticos de nevirapina.</p> <p>Ritonavir AUC ↔ RitonavirC_{max} ↔ RitonavirC_{min} ↔</p> | Establecida. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE [®] se toma en combinación con ritonavir. |
| Saquinavir 600 mg tres veces al día (NVP 200 mg una vez al día x | <p>Saquinavir AUC ↓38 (↓47 a ↓11)^a SaquinavirC_{max} ↓32 (↓44 a ↓6) ^aSaquinavirC_{min} ↓\$</p> | Establecida. VIRAMUNE [®] no debe administrarse con saquinavir si no es co- |

[Handwritten signature]
 Mónica Carpio
 Boehringer Ingelheim
 Farmaceutico M.N N° 14 225
 Director Técnico, Aut. Der. 443

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



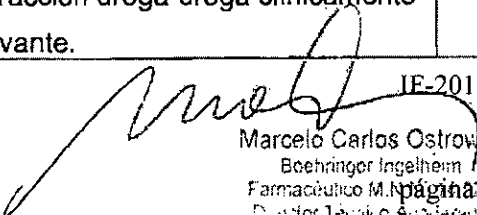
| | | |
|---|---|---|
| 14 días; 200 mg dos veces al día x 21 días) | | administrado con ritonavir |
| Saquinavir/ritonavir | La escasez de datos disponibles con saquinavir en cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugiere ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina. | Establecida. No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de VIRAMUNE® y saquinavirco-administrado con ritonavir, con respecto a la seguridad y eficacia. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día) | No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa. La limitada información disponible de un estudio de fase IIa en pacientes infectados con HIV ha mostrado una disminución del 20% en la C_{min} de tipranavir, clínicamente no significativa. Se espera que haya una interacción no significativa entre nevirapina y tipranavirco-administrado con bajas dosis de ritonavir. | Potencial. No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tipranavirco-administrado con ritonavir |
| Enfuvirtida | No se espera una interacción de importancia clínica entre enfuvirtida administrada concomitantemente con medicamentos metabolizados por la enzima CYP450. | Potencial. Debido a la vía metabólica de la enfuvirtida, no se espera una interacción. Por lo tanto no es necesario un ajuste de dosis cuando se co-administra enfuvirtida con VIRAMUNE®. |
| Maraviroc 300 mg una sola dosis (Nevirapina 200 mg dos veces al día) | Maraviroc AUC ↑1(↓35 a ↑55) Maraviroc C_{max} ↑ 54(↓6 a ↑51) Maraviroc C_{min} ↔ En comparación con controles históricos | Potencial. La comparación con controles históricos sugiere que puede co-administrarse VIRAMUNE® con maraviroc (300 mg dos veces al día) sin ajuste de dosis. |

ORIGINAL



| | | |
|--|---|--|
| | Las concentraciones de nevirapina no se midieron, no se espera efecto. | |
| Raltegravir | No hay información clínica disponible. | Potencial. Debido a la vía metabólica de raltegravir no se espera interacción. Por lo tanto, se recomienda no realizar ajustes de dosis cuando se co-administra raltegravir con VIRAMUNE®. |
| Elvitegravir/ cobicistat | Esta interacción no ha sido estudiada. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A, inhibe significativamente enzimas hepáticas, como también otras vías metabólicas. Por lo tanto la coadministración probablemente resultaría in niveles plasmáticos alterados de cobicistat y Viramune | La Coadministración de VIRAMUNE® con elvitegravir en combinación con cobicistat no está recomendada (ver también Advertencias especiales y precauciones). |
| Antivirales para Hepatitis B y C | | |
| Interferones (interferones pegilados alfa2a y alfa 2b) | Los interferones no poseen efecto conocido sobre CYP3 A4 o 2B6. No se espera una interacción droga-droga clínicamente relevante. | Los interferones y VIRAMUNE® pueden ser co-administrados sin ajuste de dosis. |
| Entecavir | Entecavir no es un sustrato, inductor o inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción droga-droga clínicamente relevante. | Entecavir y VIRAMUNE® pueden ser co-administrados sin ajuste de dosis. |
| Telbivudina | Telbivudina no es un sustrato, inductor o inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción droga-droga clínicamente relevante. | Telbivudina y VIRAMUNE® pueden ser co-administrados sin ajuste de dosis. |

IE-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT


Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.
Director Técnico, Apoderado

página 19 de 33

19 de 41 páginas.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

080-353
FOLIO
14

| | | |
|---|--|---|
| | <p>disminuyendo cuando se administraron con NNRTI con una vía metabólica similar que nevirapina. El resultado clínico de la observación de esta reducción de concentraciones mínimas de boceprevir no ha sido directamente evaluado</p> | |
| <p>Telaprevir</p> | <p>Telaprevir es metabolizado en el hígado por CYP3A y es un sustrato de la P-glicoproteína. Otras enzimas pueden estar involucradas en el metabolismo. La co-administración de telaprevir y productos medicinales que inducen CYP3A y/o P-gp pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de telaprevir. No se han realizado estudios de telaprevir con nevirapina para evaluar la interacción droga-droga, sin embargo estudios de interacción de telaprevir con un NNRTI con vía metabólica similar a nevirapina demostró niveles reducidos de ambos. Resultados de interacción droga-droga de telaprevir con efavirenz indicaron que se debe tratar con cuidado cuando se co-administra telaprevir con inductores de P450.</p> | <p>Se debe tener precaución al co-administrar telaprevir con nevirapina. En caso de co-administrarse con VIRAMUNE® se debe considerar un ajuste en la dosis de telaprevir.</p> |
| <p>Antibióticos</p> | | |
| <p>Clarithromicina 500 mg dos veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p> | <p>Clarithromicina AUC ↓31 (↓38 a ↓24) Clarithromicina C_{max} ↓23 (↓38 a ↓14) Clarithromicina C_{min} ↓56 (↓70 a ↓36) Metabolito 14-OH de claritromicina AUC ↓42 (↑16 a ↑73)</p> | <p>Establecida. La exposición a claritromicina fue reducida significativamente por la nevirapina; sin embargo las concentraciones de metabolitos 14-OH se incrementaron. Debido a que el metabolito</p> |

Marcela Carlos
Farmacéutica N.º 14 225
Directora Técnica Apéndice 150

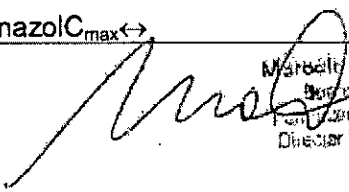
2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



FOLIO
003364
Boehringer
Ingelheim

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Metabolito 14-OH de claritromicina $C_{max} \downarrow 47$ ($\uparrow 21$ a $\uparrow 80$) Metabolito 14-OH de claritromicina $C_{min} \leftrightarrow$</p> | <p>activo de la claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo intracelular de <i>Micobacterium avium</i>, la actividad general frente al patógeno puede ser alterada: Debe considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina.</p> |
| <p>Rifabutina 150 o 300 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p> | <p>Rifabutina AUC $\uparrow 17$ ($\downarrow 2$ a $\uparrow 40$) Rifabutina $C_{max} \uparrow 28$ ($\uparrow 9$ a $\uparrow 51$) Metabolito 25-O-desacetil rifabutina AUC $\uparrow 24$ ($\downarrow 16$ a $\uparrow 84$) Metabolito 25-O-desacetil rifabutina $C_{max} \uparrow 29$ ($\downarrow 2$ a $\uparrow 68$). Metabolito 25-O-desacetil rifabutina $C_{min} \uparrow 22$ ($\downarrow 14$ a $\uparrow 74$).</p> | <p>Establecida. Las concentraciones de rifabutina y sus metabolitos se incrementaron moderadamente. Sin embargo debido a la variabilidad interindividual alta, algunos pacientes pueden experimentar un gran incremento a la exposición de rifabutina y puede incrementar el riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, se debe actuar con precaución en caso de administración concomitante.</p> |
| <p>Rifampicina 600 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)</p> | <p>Rifampicina AUC $\uparrow 11$ ($\downarrow 4$ a $\uparrow 28$) Rifampicina $C_{max} \leftrightarrow$ Rifampicina $C_{min} \S$ La administración de rifampicina tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la nevirapina, disminuyendo la AUC y la C_{max} en más del 50% de los pacientes.</p> | <p>Establecida. VIRAMUNE® y rifampicina no deben ser usados en combinación, ya que la disminución de la concentración plasmática de la nevirapina puede reducir su eficacia. Los médicos que necesiten tratar pacientes co-infectados con tuberculosis y utilizando VIRAMUNE®, pueden considerar usar rifabutina en su lugar.</p> |
| Antifúngicos | | |
| <p>Fluconazol 200 mg una vez al día</p> | <p>Fluconazol AUC \leftrightarrow Fluconazol $C_{max} \leftrightarrow$</p> | <p>Establecida. Debido al riesgo de aumento a la exposición a</p> |


 Director Técnico Apéndice
 2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
 página 22 de 33 22 de 41 páginas.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

000365
MESA DE CONTROL

| | | |
|---|--|---|
| (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | Fluconazol $C_{min} \leftrightarrow$ Exposición a nevirapina: $\uparrow 100\%$ comparado con la información histórica cuando nevirapina fue administrada sola. | VIRAMUNE [®] , se debe tener precaución en la administración concomitantemente y los pacientes deben ser estrechamente controlados en cuanto a eventos adversos asociados a la nevirapina. |
| Itraconazol 200 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día) | Itraconazol AUC $\downarrow 61$ Itraconazol $C_{max} \downarrow 38$ Itraconazol $C_{min} \downarrow 87$ No hubo diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina. | Potencial. Las concentraciones plasmáticas de algunos azoles antifúngicos pueden disminuir. La nevirapina y el itraconazol no deben administrarse concomitantemente debido a una posible disminución en las concentraciones plasmáticas de itraconazol. |
| Ketoconazol 400 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | Ketoconazol AUC $\downarrow 72$ ($\downarrow 80$ a $\downarrow 60$) Ketoconazol $C_{max} \downarrow 44$ ($\downarrow 58$ a $\downarrow 27$) ketoconazol $C_{min} \S$ Niveles plasmáticos de nevirapina: $\uparrow 15-28\%$ comparados con el control histórico. | Establecida. Ketoconazol y VIRAMUNE [®] no deben ser administrados concomitantemente, porque la disminución en las concentraciones plasmáticas del ketoconazol puede reducir su eficacia. |
| Antiácidos | | |
| Cimetidina | Nevirapine $C_{min} \uparrow 7$ | Potencial. La escasez de datos disponibles no sugiere ajustes de dosis cuando Cimetidina es co-administrada con VIRAMUNE [®] . |
| Antitrombóticos | | |
| Warfarina | La interacción entre la nevirapina y el agente antitrombótico | Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar. Efecto |

Margalo C. Flores
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico Apodemeke
IE-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
página 23 de 33 23 de 41 páginas.

ORIGINAL



| | | |
|---|--|---|
| | warfarina es compleja, con la posibilidad de producirse tanto incrementos como disminuciones en el tiempo de coagulación cuando se usan concomitantemente. | potencial sobre la anticoagulación. Se recomienda el monitoreo de los niveles de anticoagulación. |
| Anticonceptivos | | |
| Acetato de medroxiprogesterona de depósito (MPA depot) 150 mg cada 3 meses (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días) | MPA depot AUC ↔ MPA depot C _{max} ↔ MPA depot C _{min} ↔ | Establecida. No es necesario ajustar la dosis cuando MPA depot y VIRAMUNE® son co-administrados. La co-administración con VIRAMUNE® no modificó los efectos inhibitorios de la ovulación de MPA depot. |
| Etinil estradiol (EE) 0.035 mg y Noretindrona (NET) 1.0 mg (dosis única) | EE AUC ↓20 (↓33 a ↓3) EE C _{max} ↔ EE C _{min} § NET AUC ↓19 (↓30 a ↓7) NET C _{max} ↓16 (↓27 a ↓3) NET C _{min} § | Establecida. No deben usarse anticonceptivos orales y otros métodos hormonales de control de la natalidad como único método anticonceptivo en mujeres que toman VIRAMUNE®, ya que la nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Se recomienda un método de anticoncepción adicional o alternativo. |
| Analgésicos / Opioides | | |
| Metadona (dosis individualizada por paciente) (NVP 200 mg una vez al día por 14 días seguido de 200 mg c/12 horas por 7 días) | Metadona AUC ↓65 (↓82 a ↓32) NET C _{max} ↓50 (↓67 a ↓25) | Establecida. En un estudio farmacocinético controlado de 9 sujetos que recibían metadona a quines se les administró nevirapina, los niveles de metadona se redujeron, por aumentar tres veces el |

ORIGINAL



| | | |
|--|--|--|
| | | aclaramiento de la metadona, lo que resultó en síntomas de abstinencia que requirieron ajustes de dosis en segmentos de 10 mg en 7 de 9 sujetos. Pueden ser necesarias mayores dosis para prevenir los síntomas de la abstinencia a opiáceos. La metadona no tuvo ningún efecto sobre el aclaramiento de nevirapina. Los pacientes mantenidos con metadona que comienzan tratamiento con VIRAMUNE® deben ser monitoreados para detectar síndrome de retiro y se debe ajustar la dosis de metadona en forma concomitante. |
|--|--|--|

Productos a base de Hierbas

| | | |
|--------------------|---|---|
| Hierba de San Juan | Los niveles séricos de nevirapina pueden reducirse por el uso concomitante de la preparación herbaria Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto se debe a la inducción de enzimas de metabolismo de drogas y/o proteínas transportadoras por la Hierba de San Juan | Establecida. Las preparaciones herbarias que contienen Hierba de San Juan no deben ser combinadas con VIRAMUNE®. Si el paciente ya está tomando hierba de San Juan controlar la nevirapina y si fuera posible los niveles de virus e interrumpir la Hierba de San Juan. Se podrán incrementar los niveles de nevirapina al interrumpir la Hierba de San Juan. La dosis de VIRAMUNE® puede requerir ajustes. El efecto inductor puede persistir por al menos 2 semanas luego de interrumpido el tratamiento con Hierba de San Juan |
|--------------------|---|---|

Antiarrítmicos

| | | |
|-------------------------------------|--|--|
| Amiodarona, Disopiramida, lidocaína | | Potencial. Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir. |
|-------------------------------------|--|--|

Anticonvulsivantes

| | | |
|----------------------------|--|--------------------------------|
| Carbamazepina, clonazepan, | | Potencial. Las concentraciones |
|----------------------------|--|--------------------------------|

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
Marcelo Castel Gistrower
Boehringer Ingelheim
Farmaceutico M.B.A. N° 14.296
Director Técnico de Farmacia
Página 25 de 33 25 de 41 páginas.

ORIGINAL



FOLIO
000368
Boehringer
Ingelheim

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

§ = C_{min} por debajo del nivel detectable

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

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

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

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

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

Otra información:

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

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. Nº 14.225

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

500369
SECRETARÍA DE SALUD

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Insuficiencia Renal

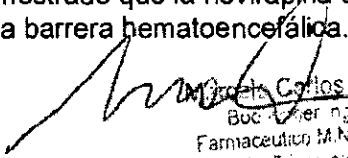
En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, o grave, no hubo cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina. Si bien la nevirapina es extensamente metabolizada en el hígado y sus metabolitos son eliminados por el riñón. Los metabolitos de nevirapina pueden acumularse en pacientes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

Insuficiencia Hepática

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de nevirapina en ratones y ratas. Los ratones recibieron 0,50,375 hasta 750 mg/kg/día durante dos años. Se detectó un incremento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en todas las dosis en machos y en las dosis más altas en las hembras. En estudios de ratas, la dosis de nevirapina se incrementó en 0,3,5,17.5 hasta 35 mg/kg/día durante dos años. Se detectó un incremento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en todas las dosis en machos y en las dosis más altas en las hembras. La exposición sistémica (basada en la AUCs) en todas las dosis de los dos estudios en animales fue menor que la medida en seres humanos a la dosis de 200 mg, dos veces al día de VIRAMUNE de liberación inmediata. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogénico. Sin embargo, en estudios de toxicología genética, la nevirapina no mostró evidencia mutagénica o clastogénica en una serie de ensayos "in vitro" e "in vivo", incluyendo ensayos microbianos de mutación genética (Ames: cepas de Salmonella y E. Coli), ensayos de mutación genética de células de mamíferos (CHO/HGPRT), ensayos citogenéticos usando células de ovario de hámster chino y un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón luego de la administración oral. Dada la ausencia de actividad genotóxica de la nevirapina, se desconoce la relevancia para los seres humanos de las neoplasias hepatocelulares en ratones y ratas tratadas con nevirapina. En estudios de toxicología reproductiva se observó evidencia de fertilidad deteriorada en ratas hembra a dosis que proporcionan exposición sistémica, basado en datos de área bajo la curva (AUC), equivalente a la proporcionada con la dosis clínica recomendada de VIRAMUNE.

Los estudios en animales han demostrado que la nevirapina se distribuye ampliamente a casi todos los tejidos y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT


Dr. Carlos Ostrower
Boc. Boehringer
Farmaceutico M.N. N° 14.237
Director Técnico Australia

Peso y parámetros metabólicos:

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

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

Fertilidad Embarazo y Lactancia:**Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres**

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

Efectos teratogénicos y Categoría Embarazo B

Buena cantidad de datos (584 exposiciones de primer trimestre, y 1044 de segundo/tercer trimestre, según lo documentado en el Registro Antirretroviral en el Embarazo al 31 de julio de 2007) en mujeres embarazadas indicaron ausencia de malformación fetal/toxicidad neonatal. El uso de VIRAMUNE® durante el embarazo, si se juzga necesario, debe ser considerado.

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

La utilización de VIRAMUNE® para la prevención de la transmisión madre a hijo de HIV-1 ha demostrado ser segura y eficaz cuando se administra como parte de un régimen que incluye una única dosis oral de 200 mg a las madres durante el parto seguida de una única 2 dosis de mg/kg para el lactante durante las primeras 72 posteriores al nacimiento.

ORIGINAL



Aunque la utilidad de VIRAMUNE® tanto de los comprimidos de liberación inmediata como de la suspensión para la prevención de transmisión de VIH-1 de madre a hijo ha sido demostrada en mujeres que no han recibido otros antirretrovirales, se recomienda administrar tratamiento combinado prolongado con agentes antirretrovirales a la madre, antes del parto, cuando sea factible, para minimizar la transmisión de VIH-1 al bebé. En mujeres y bebés previamente tratados con solo una dosis simple de comprimidos y suspensión oral de VIRAMUNE® para prevenir la transmisión de VIH-1 de madre a hijo, la eficacia del VIRAMUNE® como parte de una terapia combinada puede disminuir.

Mujeres embarazadas: En las mujeres infectadas por HIV-1 en trabajo de parto, la vida media de VIRAMUNE® después de una dosis única de 200 mg se prolongó (60-70 horas) y la depuración después de la administración por vía oral es muy variable (2.1 ± 1.5 L/h), siendo consistente con el estrés psicológico del parto (Estudios PACTG 250 [n=17] y HIVNET 006 [n=21]). La nevirapina cruza rápidamente la placenta de tal modo que una dosis de 200 mg administrada a la madre resulta en una concentración cercana a 100 ng/ml en el cordón umbilical y una proporción sangre cordón umbilical/sangre materna de 0.84 ± 0.19 (n=36; rango 0.37-1.22).


Dado que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de CD4+ mayores a 250 células/mm³ con ARN para HIV-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml), se deberán tener en consideración estas condiciones para la decisión terapéutica. (Ver Advertencias especiales y precauciones). No hay evidencia suficiente para sustanciar que la ausencia de un riesgo aumentado de toxicidad visto en mujeres pretratadas que iniciaron VIRAMUNE® con una carga viral no detectable (menos de 50 copias/ml de HIV-1 en plasma) y recuentos de CD4+ superiores a 250 células/mm³ también aplique a mujeres embarazadas. Todos los estudios aleatorizados que valoran específicamente este punto excluyeron a las mujeres embarazadas, por lo que este grupo estuvo subrepresentado en estudios de cohorte como así también en metaanálisis.

Neonatos: En neonatos a los cuales se les administró una dosis por vía oral de 2 mg/kg de VIRAMUNE® suspensión dentro de las 72 horas posteriores a su nacimiento, nacidos a partir de una mujer infectada por el HIV-1 dosificada con una dosis de 200 mg de VIRAMUNE® durante el parto, el promedio geométrico de la vida media de nevirapina fue de 47 horas (n=36). Se mantuvieron los niveles plasmáticos por encima de 100 ng/ml durante la primera semana de vida (Estudios PACTG 250 [n=17] y HIVNET 006 [n=19]).

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

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

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


IF 2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico: Apudat, Inc.
Página 29 de 33 29 de 41 páginas.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

030372
JULIO 2018

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

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en Estudios Clínicos

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

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

La toxicidad clínica de la nevirapina más común es el exantema, que puede ser grave o poner en peligro la vida. El exantema se produce con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. Los exantemas suelen ser de leves a moderados, eritematosos maculopapulares, con o sin prurito, localizados en el tronco, cara y extremidades.

Piel y tejido subcutáneo:

La toxicidad clínica más común con VIRAMUNE® es el rash. Reacciones cutáneas severas o que amenazan la vida se producen con una frecuencia de aproximadamente un 2%. Estas incluyen Síndrome de Stevens-Johnson(SSJ)y, raramente, necrólisis epidérmica tóxica(NET), ambas se producen casi exclusivamente en las primeras seis semanas de terapia. En un ensayo clínico cuyo denominador fue de 2861 pacientes tratados con nevirapina, la incidencia global de SSJ fue del 0,3% (9/2861).

Las erupciones cutáneas ocurren en forma aislada o en el contexto de reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash asociado a síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Se han reportado casos fatales de SSJ, NET y síndrome de hipersensibilidad.

Por lo general los exantemas son de leve a moderados, erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares, con o sin prurito, localizados en el tronco, cara y extremidades. Se han reportado reacciones alérgicas (incluida la anafilaxis, angio-edema y urticaria). La mayoría de las erupciones de cualquier severidad se produjeron durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

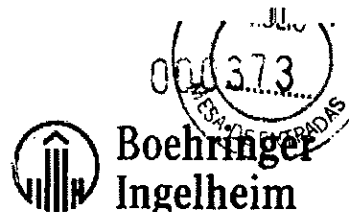
Reacciones Hepatobiliares:

Las anomalías observadas con mayor frecuencia son las elevaciones de pruebas de laboratorio de función hepática(PFHs),incluyendo TGP, TGO, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de GGT son las más frecuentes. Se han descrito casos de ictericia. Se han reportado casos de hepatitis (hepatotoxicidad severa, que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal)en pacientes tratados con nevirapina en ensayos

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico
Director Técnico, Argentina

ORIGINAL



clínicos; el riesgo de eventos hepáticos con VIRAMUNE® en 1 año fue de aproximadamente el doble que con placebo.

Pacientes pediátricos:

La seguridad ha sido estudiada en 361 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 con edades que fluctúan entre los 3 días y los 19 años. La mayoría de esos pacientes recibieron VIRAMUNE® en combinación con Zidovudina (ZDV) o ddl, o ZDV+ddl en dos estudios. En el estudio abierto BI 882 (ACTG 180) se realizó seguimiento a 37 pacientes con una duración media de 33.9 meses (rango: 6.8 meses a 5.3 años incluyendo el estudio de seguimiento a largo plazo BI 892).

En el ensayo ACGT 245, estudio doble ciego controlado con placebo, 305 pacientes con una edad media de 7 años (rango de 10 meses a 19 años) recibieron tratamiento combinado con VIRAMUNE® por al menos 48 semanas a una dosis de 120 mg/m² una vez al día por dos semanas seguido de una dosis de 120 mg/m² dos veces al día. Los eventos adversos relacionados con VIRAMUNE® más frecuentemente reportados fueron semejantes a los observados en adultos, con excepción de la granulocitopenia que se observa con mayor frecuencia en niños. Se registraron 2 casos de Síndrome de Stevens-Johnson/Síndrome de transición de necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados a base de nevirapina. Ambos pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento.

En la farmacovigilancia post comercialización, la anemia ha sido el evento adverso más comúnmente observado en niños.

Prevención de la Transmisión vertical:

La seguridad de VIRAMUNE® cuando se administra como dosis única de 200 mg (dos dosis en un estudio) a embarazadas infectadas por el HIV al inicio del trabajo de parto, y una sola dosis de suspensión de 2 mg/kg de VIRAMUNE® (6 mg en un estudio) al lactante en las primeras 72 horas después del parto, ha sido evaluada en estudios clínicos aleatorios y controlados que incluyó a 950 parejas de madre-recién nacido. El seguimiento infantil, luego de recibir una única dosis, fue de entre 6 semanas a 18 meses. En estos estudios se observaron tasas bajas de incidencia de eventos adversos similares tanto para el grupo con VIRAMUNE® como para el grupo de control. Ni las madres ni los lactantes experimentaron erupción severa o acontecimientos hepáticos que pudieran considerarse relacionados a VIRAMUNE®.

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

En resumen, la lista de reacciones adversas que pueden ser esperables en tratamientos con VIRAMUNE® incluye:

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Granulocitopenia, anemia

Trastornos del sistema inmunológico
Reacción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, reacción anafiláctica, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria)

Trastornos del sistema nervioso
Cefaleas

Trastornos gastrointestinales

IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT
Miguel Carlos Ostraver
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14 775
Director Técnico página 31 de 33

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim



Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos

Trastornos hepato biliares

Hepatitis (que incluye hepatotoxicidad severa y con riesgo para la vida), hepatitis fulminante (que puede ser mortal), ictericia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Erupción cutánea, síndrome de Stevens Jonson /necrólisis epidérmica tóxica (que pueden ser mortales), angioedema, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgias, mialgias

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Fiebre, fatiga

Exámenes de laboratorio

Anormalidades de las pruebas de función hepática (aumento de TGO, aumento de TGP, aumento de transaminasas, aumento de gama glutamiltranspeptidasa, hipertransaminasemia) niveles de fósforo sanguíneo disminuido y elevación de la presión arterial.

Experiencia post-comercialización

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

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

Gastrointestinales: vómitos.

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

Hematológicas: anemia, eosinofilia, neutropenia.

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

Neurológicas: parestesia.

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N.
Director Técnico Apoderado

página 32 de 33.

32 de 41 páginas.

ORIGINAL



En Uruguay: ante una eventualidad concurrir al Hospital Centro de Tóxico y Farmacovigilancia, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Tel. 1722.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

PRESENTACIÓN:

Envase con 240 ml de suspensión oral.

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

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

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

En Argentina

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

En Uruguay: Importado y Distribuido por Boehringer Ingelheim S.A. – Bv. Artigas 417 – 7° Piso –

Montevideo - Dir. Téc.: Q.F. A. Guerra – Aut. por el M.S.P. N° 36.809 – Aut. M.S.P. N° 384, 690 y 458 – Ley 15.443 – Venta Bajo Receta Profesional. Vía de administración oral.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Marcelo Ostrower Carlos (R. 2018-22322851)-APN-DERM#ANMAT

Boehringer Ingelheim

Farmacéutico M.N. N° 14.275

Director Técnico, Apoderado

página 33 de 33

33 de 41 páginas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22322851-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 10141-17-4 PROSPECTO VIRAMUNE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 17:11:22 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 17:11:23 -03'00'

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

000375
FOLIO
ENTRADAS

-----Información al Paciente-----

**VIRAMUNE®
NEVIRAPINA**

Suspensión oral 50 mg/5 ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

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

¿Qué contiene VIRAMUNE®?

El principio activo es nevirapina.

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

¿Qué es y para que se utiliza?

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

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

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

No tome VIRAMUNE® suspensión:

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

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

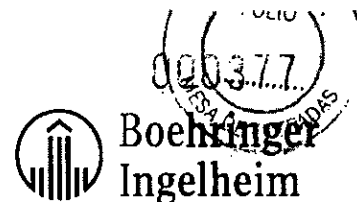
Si experimenta erupción severa en la piel o hipersensibilidad (reacciones alérgicas que pueden aparecer en forma de erupción) junto con:

- fiebre,
- formación de vesículas,
- aftas en la boca,,
- inflamación ocular,
- hinchazón facial,

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico, Apurímac

IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



- hinchazón general,
- dificultad para respirar,
- dolor muscular o articular,
- malestar general,
- y/o dolor abdominal

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

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

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

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

debe dejar de tomar VIRAMUNE® y debe contactar con su médico INMEDIATAMENTE. Si desarrolla reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad severas mientras está tomando VIRAMUNE®. NO VUELVA A TOMAR VIRAMUNE® sin antes haber consultado a su médico.

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

Presentan mayor riesgo de desarrollar problemas en el hígado:

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

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

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunes.

Marcos Varrios Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M. B. 14476
Director Técnico Apéndice

IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

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

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

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

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

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

Tratamientos medicamentosos simultáneos:

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

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

- hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, planta medicinal para el tratamiento de la depresión).
- rifampicina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- rifabutina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- cimetidina (para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los ácidos del estómago)
- antibióticos macrólidos (por ej. claritromicina), medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas.
- fluconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- ketoconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- itraconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- metadona (medicamento utilizado para el tratamiento de la adicción a los opiáceos)
- warfarina (medicamento para reducir la formación de coágulos en sangre)
- anticonceptivos hormonales (por ej. "la píldora").
- atazanavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- lopinavir/ritonavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- fosamprenavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)

Mario Carlos Delgado
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14295
Director Tec. Inc. Apodulco

2018-292502-APN-DERM#ANMAT
página 3 de 8

36 de 41 páginas.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

379
FARMACIAS

- efavirenz (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- etravirina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- rilpivirina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- delavirdina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- zidovudina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV)
- boceprevir (otro medicamento para el tratamiento de la hepatitis C)
- telaprevir otro medicamento para el tratamiento de la hepatitis C)
- indinavir, elvitegravir (en combinación con cobicistat otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV),
- o cualquier otro medicamento para el tratamiento de la infección por HIV o para el tratamiento de la hepatitis B y C)

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

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

Toma de VIRAMUNE® con los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre alguno de los componentes de VIRAMUNE®

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

¿Cómo tomar VIRAMUNE®?

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

Suspensión:

VIRAMUNE® en forma de suspensión oral, es particularmente adecuada si tiene problemas para tragar comprimidos o para niños con peso inferior a 50 kg o cuya superficie corporal sea inferior a 1,25 m².

VIRAMUNE® suspensión oral se presenta en forma de suspensión líquida y debe tomarse solamente por vía oral. Agite el frasco antes del uso. La dosis recomendada es la misma para todos los adultos (20 ml). La dosis necesaria para niños se calcula en función de la edad y el peso o la superficie corporal. La dosis exacta debe medirse utilizando la jeringa dosificadora y el adaptador incluidos en el envase, como se detalla a continuación:

1. En primer lugar, agitar el frasco suavemente.

IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT
Ostrowe
Boehringer Ingelheim
Farmacuticó M N N° 14 224
Director 1 página 4 de 8

37 de 41 páginas.

ORIGINAL



2. Abrir el frasco y ajustar (presionando primero y después enroscando) el adaptador de plástico al cuello del frasco abierto. Asegurarse de que el adaptador se ha ajustado a fondo.
3. Insertar la jeringa en el adaptador. Asegurarse de que la jeringa se ha insertado a fondo.
4. Girar el frasco boca abajo y extraer suavemente la cantidad necesaria de VIRAMUNE® suspensión oral.
5. El volumen máximo que puede extraer de una vez es de 5 ml. Si necesita una dosis mayor, repita los pasos 3 a 4.

El frasco puede mantenerse cerrado con la tapa del adaptador de plástico. Si es usted adulto y desea utilizar otra medida dosificadora (por ej. un vasito o una cucharita), asegúrese que toma la dosis completa, ya que puede quedar cierta cantidad de VIRAMUNE® en el vasito o cucharita.

Para adultos: La dosis recomendada para adultos es de 20 ml (200 mg) una vez al día, durante los primeros 14 días de tratamiento (este período "inicial" ha demostrado reducir la incidencia de erupción cutánea), seguida de 20 ml (200 mg) dos veces al día.

Para niños: Para todos los niños, la dosis durante las dos primeras semanas es 4 mg/kg de peso corporal ó 150 mg/m² de superficie corporal una vez al día. A partir de entonces, se modificará la dosis de su hijo a una pauta de dosificación de dos veces al día y su médico decidirá la dosis adecuada, en base al peso o la superficie corporal del niño.

Es esencial seguir estrictamente la dosificación de una vez al día, durante el período de 14 días "inicial", antes de aumentar a la dosificación de dos veces al día. Si usted o su hijo presentan cualquier erupción durante este periodo, consulte a su médico antes de aumentar la dosis.

Usted o su hijo deben seguir tomando VIRAMUNE® todo el tiempo que indique su médico.

Su médico controlará sus pruebas hepáticas o las de su hijo, o efectos adversos, tales como erupción. Es posible que, según el resultado, decida interrumpir o suprimir su tratamiento o el de su hijo con VIRAMUNE®. Asimismo, puede decidir reiniciar el tratamiento a dosis inferiores.

No exceda la dosis prescrita por su médico y descrita en este prospecto. Actualmente, hay poca información sobre los efectos de una sobredosificación de VIRAMUNE®. En caso de sobredosis consulte a su médico.

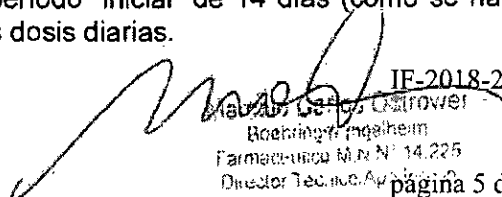
Si olvidó tomar VIRAMUNE®

Procure no omitir ninguna dosis. Si se da cuenta cuando han pasado menos de 8 horas, tome la dosis siguiente lo antes posible. Si se da cuenta más tarde, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con VIRAMUNE®

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

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


Mauro Carlos Castro
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico. Av. ...

IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

Posibles efectos adversos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14 225
Director Técnico Apéndice 6 de 8

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

000382
CASA DE FARMACIAS

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

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

Uso en niños:

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es severo, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

En Uruguay: ante una eventualidad concurrir al Hospital Centro de Tóxico y Farmacovigilancia, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Tel. 1722.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

PRESENTACIÓN:

Envase con 240 ml de suspensión oral.

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

Bajo licencia de:

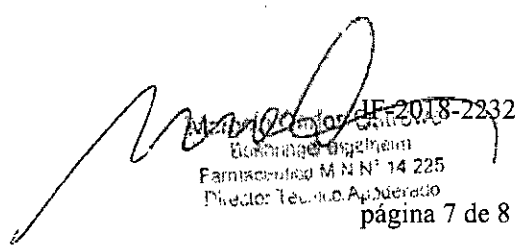
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

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

En Argentina

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.


M. J. Gómez
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico Apoderado

MF-2018-23323012-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



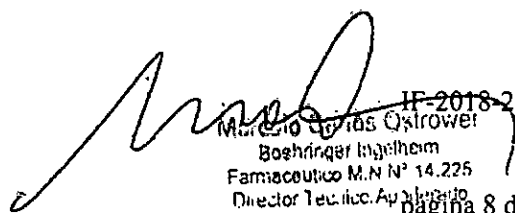
Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

En Uruguay: Importado y Distribuido por Boehringer Ingelheim S.A. – Bv. Artigas 417 – 7° Piso –
Montevideo - Dir. Téc.: Q.F. A. Guerra – Aut. por el M.S.P. N° 36.809 – Aut. M.S.P. N° 384, 690 y 458 – Ley
15.443 – Venta Bajo Receta Profesional. Vía de administración oral.

*“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”*

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:


Marcelo Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico. Ap. 1/10/10

IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT

página 8 de 8

41 de 41 páginas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22323012-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 10141-17-4 INF PACIENTE VIRAMUNE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 17:11:58 -0300

Analia Claudia Sabbatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 17:11:58 -0300