



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

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

DISPOSICIÓN N° 2199

BUENOS AIRES, 30 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000385-11-6 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. en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto denominado VIRAMUNE / NEVIRAPINA, autorizado por el Certificado N° 45.798.

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

Que a fojas 233 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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



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

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

DISPOSICIÓN N° 2199

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 102 a 227 para la Especialidad Medicinal denominada VIRAMUNE / NEVIRAPINA, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH anulando los anteriores.

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

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

Expediente N° 1-0047-0000-000385-11-6

DISPOSICION N° 2199

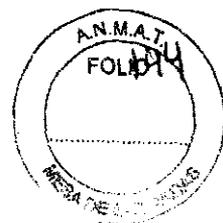
m.b.

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

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



**VIRAMUNE®
NEVIRAPINA**

Comprimidos 200 mg
Suspensión oral 50 mg/5 ml

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada comprimido contiene:

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

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

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

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

INDICACIONES:

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

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

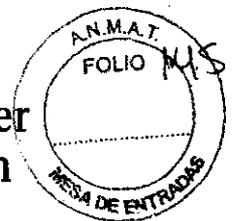
El tratamiento con VIRAMUNE® en monoterapia se ha asociado a desarrollo de resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. En mujeres y bebés, previamente tratados con una dosis única de nevirapina sola para prevención de la transmisión de VIH-1 de madre a hijo, la eficacia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

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

ACCION FARMACOLOGICA:

Farm. Marisa A. Carcione
ASUNTO REGISTRO LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAEM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MINT. NAC. Nº 14.979

DUPLICADOBoehringer
Ingelheim

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

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

Actividad antiviral (in vitro):

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

Nevirapina exhibió una actividad antiviral in vitro contra aislamiento de HIV-1 del grupo M, clases A, B, C, D, F, G y H y de formas recombinantes circulantes (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF (valor Medio de IC50 de 63 nM). Nevirapina no presentó actividad antiviral in vitro para aislamiento de grupo O de HIV-1 y HIV-2.

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

Resistencia:

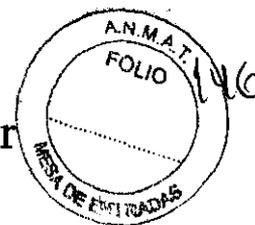
In vitro aparecen aislados de HIV con sensibilidad reducida (100 a 250 veces) a la nevirapina. Estudios de genotipo mostraron mutaciones en el gen de RT de HIV-1 Y181c y/o V106A dependiendo de la sensibilidad y la línea celular empleada.

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

Se produjeron cambios fenotípicos y genotípicos en aislamientos de HIV 1 de pacientes tratados con VIRAMUNE[®] (n=24) o VIRAMUNE[®] + zidovudina (n=14) que fueron monitorizados


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


FARM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.T. NAC Nº 14.979



en estudios de Fase I/II al cabo de 1 a 12 semanas. Luego de una semana de tratamiento con VIRAMUNE® como monoterapia, aislamientos 3/3 pacientes presentaron disminución de la susceptibilidad in vitro a la nevirapina; una o más mutaciones RT al aminoácido en las posiciones 103,106,108,181,188 y 190 fueron detectadas en algunos pacientes dentro de las primeras 2 semanas de haber iniciado el tratamiento.

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

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

Resistencia en Prevención de Transmisión Vertical Madre-Hijo:

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

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

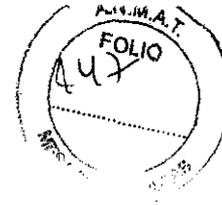
Cuando se testaron a los niños infectados en el HIVNET012, 11 de 24 (46%) presentaron resistencia a la nevirapina, siendo la mutación Y181C la más frecuente. No se detectaron mutaciones a la nevirapina en ningún niño (n=7) quienes tenían mutaciones detectadas a las 6 a 8 semanas de edad, y eran re-testeados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

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

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

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

FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MST. N° 14.979



La combinación de otros antirretrovirales con una dosis única nevirapina atenúa la aparición de resistencia a la nevirapina.

Resistencia Cruzada:

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

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

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

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

FARMACOCINETICA:

Adultos:

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

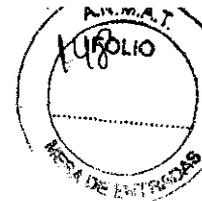
Tras la administración de dosis múltiples de 200 a 400 mg/día, las concentraciones máximas parecen aumentar en forma lineal en el rango de 200 – 400 mg. Con una dosis de 400 mg/día se logran concentraciones mínimas en estado estable de $4,5 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$ ($17 \pm 7 \mu\text{M}$) (n=242).

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

Distribución:

Farm. Marisa A. Calzone
APODERADO
AUTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAEM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.T. N.º 14.979



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 ± 0.09 L/kg, lo que sugiere que se distribuye ampliamente en el ser humano. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se encuentra en leche materna. Se une a las proteínas plasmáticas en cerca del 60%, en un rango de la concentración plasmática de 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo ($n=6$) corresponden a un 45 % ($\pm 5\%$) de las concentraciones plasmáticas, con una tasa aproximadamente igual a la fracción no unida a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y Eliminación:

En estudios *in vivo* en humanos e *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se observó que la nevirapina es extensamente metabolizada por el citocromo P450 (oxidativo) hasta algunos metabolitos hidroxilados. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos sugieren que el metabolismo oxidativo de la nevirapina es mediado principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 a partir de la familia del CYP3A, sin embargo otras isoenzimas pueden jugar un papel secundario en este proceso. En un estudio de balance de masa/excreción realizado en ocho sujetos sanos dosificados hasta el estado estable con 200 mg de nevirapina dos veces al día y posteriormente con una dosis 50 mg de nevirapina radiomarcada con ^{14}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. Las farmacocinéticas de autoinducción son caracterizadas por un incremento de aproximadamente 1.5 a 2 veces la depuración aparente de nevirapina administrada por vía oral como tratamiento continuo a partir de una dosis única durante un intervalo de dos a cuatro semanas con una dosis de 200-400 mg/día. La autoinducción también resultó en la disminución correspondiente en la fase terminal de la vida media de nevirapina en el plasma a partir de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de la dosis múltiple con 200-400 mg/día.

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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAEM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 14.979

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

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

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

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

Sin embargo, aproximadamente el 15% de esos pacientes con fibrosis hepática presentaban concentraciones mínimas de nevirapina por arriba de 9,000ng/ml (dos veces mas que la concentración mínima usual). Pacientes con disfunción hepática deben ser monitoreados muy cuidadosamente por la evidencia de la inducción de toxicidad hepática de la droga.

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

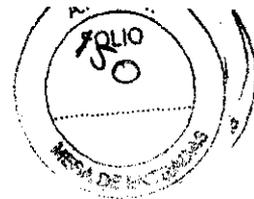
Debido a que nevirapina a dosis múltiples induce su propio metabolismo, este estudio a dosis única puede que no refleje el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética a dosis múltiples (Ver Advertencias y Precauciones).

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

Farm. Marisa A. Carbone
APODERADO

AGENCIAS REGULADORIAS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAFM LETIZIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC Nº 14.979



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

En Pacientes Pediátricos:

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

Los resultados del estudio de 48 semanas en Sudáfrica, confirmo que tanto la dosis de 4/7 mg/kg y 150 mg/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 lo grupos de dosis.

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edades entre 0,77 – 13,7 años) del grupo de farmacocinética intensiva, demostró que el aclaramiento de nevirapina aumentó al aumentar la edad, en consonancia con el aumento de la superficie corporal. La administración de dosis de nevirapina de 150 mg/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 Clinical Trials Group, PACTG), permitió la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n=17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro del rango observado en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, particularmente en el segundo mes de edad.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Comprimidos y suspensión oral:

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

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

Suspensión:

Farm. Maria A. Calcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATE. N.º 14.979



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.

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

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

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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAF.M LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



23.21 – 26.79
26.79+

40.62– 46.88
46.88+

17.5
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 inmediatamente después de su nacimiento y una segunda dosis vía oral de VIRAMUNE® de 2 mg/kg dentro de 24-72 horas después de la primera dosis.

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

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

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

VIRAMUNE® puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

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

[Handwritten signature]
Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

[Handwritten signature]
FAFM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.T. NAC Nº 14.979



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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

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

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

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

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

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

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

ADVERTENCIAS:

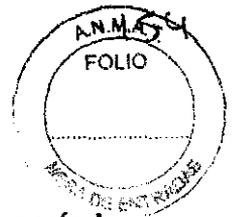
VIRAMUNE® sólo debe utilizarse en asociación con otros dos agentes antirretrovirales como mínimo.

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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
N.º REG. N.º 14.979



Las primeras 18 semanas de tratamiento con VIRAMUNE® constituyen un período crítico que requiere una cuidadosa monitorización del paciente a fin de detectar la presencia de reacciones cutáneas severas y peligrosas para la vida (incluyendo casos de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), y casos de hepatitis o insuficiencia hepática severa.

El mayor riesgo de eventos hepáticos y reacciones cutáneas ocurren en las primeras 6 semanas de tratamiento. No obstante, el riesgo de cualquier evento adverso hepático continúa pasado este período, por lo cual el monitoreo debe continuarse a intervalos frecuentes.

Las mujeres y pacientes con recuento de CD4 elevado ($>250/\text{mm}^3$ en mujeres adultas y $>400/\text{mm}^3$ en varones adultos) al inicio del tratamiento con VIRAMUNE® está asociado con un riesgo mayor de sufrir eventos adversos hepáticos si el paciente tiene ARN de virus HIV-1 detectable en el plasma (p.ej. en una concentración ≥ 50 copias/ml) al momento de inicio de VIRAMUNE®.

Dado que se han observado casos de hepatotoxicidad seria y con peligro para la vida, en estudios controlados y no controlados predominantemente en pacientes con una carga viral plasmática para HIV-1 de 50 copias/ml o mayores, el tratamiento con VIRAMUNE® no debería iniciarse en mujeres adultas con recuento de CD4 mayor a 250 cel/mm³ o en varones adultos con recuento de CD4+ mayor a 400 cel/mm³ que tengan ARN para HIV-1 detectables en plasma a menos que el beneficio supere el riesgo.

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 período de inducción de 14 días.

Reacciones cutáneas:

Se han presentado, en pacientes tratados con VIRAMUNE® reacciones cutáneas severas, en algunos casos fatales, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash y signos y síntomas de compromiso visceral. Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados si se produce una reacción cutánea (rash) aislada.

VIRAMUNE® debe interrumpirse permanentemente y debe solicitarse una evaluación médica inmediatamente en cualquier paciente que presenten rash severo o rash acompañado de sintomatología general (como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares o malestar general), incluyendo Síndrome de

Farm. María A. Carcione
APODERADO
CENTROS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.T. N.º 14.979



Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. **En estos pacientes el tratamiento con VIRAMUNE® no debe reiniciarse.**

VIRAMUNE® debe interrumpirse permanentemente y debe solicitarse una evaluación médica inmediatamente en cualquier paciente que presente reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por rash con sintomatología general como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatías, además de afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal o cualquier otro signo de compromiso visceral). **En estos pacientes el tratamiento con VIRAMUNE® no debe reiniciarse.**

Debe indicarse a los pacientes que una de las principales toxicidades del VIRAMUNE® es el rash. Se deberá respetar el período de dosificación inicial ya que se halló que el hacerlo disminuye la frecuencia de rash (ver Dosis y administración). Debe aconsejarse que comuniquen de inmediato a su médico la aparición de cualquier rash y que eviten el retraso entre la aparición de los síntomas y la consulta al médico. La mayoría de los casos de rash asociados a VIRAMUNE® aparecen durante las primeras 6 semanas desde el inicio del tratamiento. Por lo tanto debe monitorizarse cuidadosamente la aparición de rash en los pacientes durante este periodo. Debe indicarse a los pacientes que si aparece algún tipo de rash durante el periodo inicial de dos semanas no se procederá al aumento de dosis hasta que éste desaparezca. La dosis diaria de 200 mg no debe continuarse más allá de 28 días, momento en el cual un régimen alternativo debe ser definido.

Se ha observado rabiomólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de VIRAMUNE®.

La utilización simultánea de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de administración de VIRAMUNE®) ha demostrado no disminuir la incidencia del rash asociado a VIRAMUNE® y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad del rash durante las primeras 6 semanas de tratamiento con VIRAMUNE®.

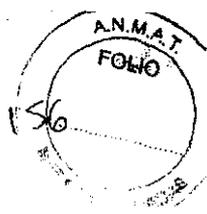
Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas severas, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios (4 mg/kg/día ó 150 mg/m² para pacientes pediátricos) durante el período inicial y un retraso prolongado entre la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

Si los pacientes presentan un rash sospechoso de estar asociado a VIRAMUNE®, deberían realizarse pruebas de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a severos (TGO TGP > 5 veces el límite superior normal) debería interrumpirse permanentemente el tratamiento con VIRAMUNE®.

Fam. **Marisa A. Carcione**
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAM. **LETICIA ESPINOLA**
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. MAC Nº 14.979



Cualquier paciente que presente rash severo o rash acompañado de síntomas generales tales como fiebre, vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o decaimiento general debe interrumpir la medicación y buscar evaluación médica en forma inmediata. En estos pacientes el tratamiento con VIRAMUNE® no debe reiniciarse. Si los pacientes presentan con sospecha de rash asociado a VIRAMUNE®, se deberán realizar exámenes de funcionamiento hepático. Los pacientes con aumentos moderados a severos (TGO o TGP > 5 veces por encima del límite de lo normal) deberán interrumpir el tratamiento con VIRAMUNE® en forma permanente.

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por rash con síntomas generales tales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, junto con compromiso visceral tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, se deberá suspender la nevirapina en forma permanente sin posibilidad de reinicio.

Reacciones hepáticas:

En pacientes con VIRAMUNE® se ha producido hepatotoxicidad severa y que supone un riesgo para la vida incluyendo hepatitis fulminante fatal. 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 período y el monitoreo debe continuar a intervalos frecuentes a lo largo de todo el tratamiento.

Debe indicarse a los pacientes que las reacciones hepáticas constituyen la principal toxicidad de VIRAMUNE®. Los pacientes que presenten signos o síntomas de hepatitis deben discontinuar el tratamiento con VIRAMUNE®, y procurar evaluación médica en forma inmediata, la que debería incluir tests de función hepática.

Se ha observado rabiomólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de VIRAMUNE®.

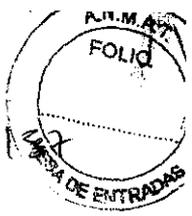
Se ha reportado hepatotoxicidad seria, incluyendo insuficiencia hepática que requirió trasplante, en pacientes no infectados por VIH que recibieron múltiples dosis de VIRAMUNE® como profilaxis post exposición. Esta es una indicación no aprobada para VIRAMUNE®, y como tal, está fuertemente desaconsejada.

Valores de TGO y TGP aumentados $\geq 2,5$ veces con respecto al límite superior normal y/o coinfección con hepatitis B y/o C antes del inicio del tratamiento se asocian con un mayor riesgo de toxicidad hepática durante el tratamiento antirretroviral en general, incluyendo los esquemas con VIRAMUNE®.

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 retrospectiva predominantemente de pacientes con carga viral plasmática para HIV-1 de 50 copias/ml o más altas, las mujeres con recuento

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

FARM. LETICIA ESPINOLA
COORDINADORA TÉCNICA
MINT. N.º 14.979

DUPLICADO

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/mm (11.0% versus 0.9%). Se observó un riesgo aumentado en hombres con ARN de HIV-1 detectable en plasma y recuentos de CD4 > 400 cel/mm (6.3% versus 1,2 % para hombres con recuento de CD4 <400 cel/mm). No se ha detectado este riesgo de toxicidad aumentado basado en el límite de recuento de CD4+ en pacientes con carga viral plasmática indetectable (e.j. < 50 copias/ml).

Monitorización hepática:

Se han descrito anomalías de las pruebas de función hepática en el tratamiento con VIRAMUNE, algunas en las primeras semanas de tratamiento. Se describen frecuentemente elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas que no constituyen necesariamente una contraindicación para usar VIRAMUNE. Elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para la continuación del tratamiento.

Se recomienda realizar el monitoreo de los exámenes de funcionamiento hepático a intervalos frecuentes, de acuerdo con las necesidades clínicas de los pacientes, en especial durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Se recomienda realizar monitoreo continuo clínico y de laboratorio durante todo el transcurso de tratamiento con VIRAMUNE®. Los médicos y los pacientes deberán estar alerta de cuadros prodrómicos o hallazgos de hepatitis, tales como anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, hepatomegalia o tensión abdominal a nivel hepático. Se deberá instruir a los pacientes a buscar ayuda médica en caso de que esto ocurra.

Con valores de TGO y TGP >2.5 LSN antes o durante el tratamiento, se deberán monitorizar los exámenes de funcionamiento hepático en forma más frecuente durante las visitas clínicas regulares. VIRAMUNE® no se debe administrar a pacientes con determinaciones de TGO y TGP pre tratamiento > 5 veces LSN hasta que los valores basales de TGO y TGP se estabilicen en valores < 5 veces LSN.

Si los valores de TGO y TGP aumentan a > 5 veces LSN durante el tratamiento, se deberá interrumpir la administración de VIRAMUNE® en forma inmediata. Si los valores de TGO y TGP vuelven a los valores basales y si el paciente no tiene signos clínicos o síntomas de hepatitis o síntomas generales u otros hallazgos sugestivos de disfunción orgánica, puede ser posible volver a administrar VIRAMUNE®, de acuerdo con las necesidades clínicas y juicio médico, en un análisis caso por caso.

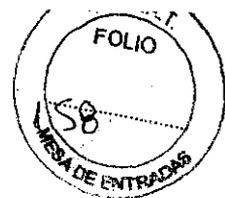
Se deberá recomenzar VIRAMUNE® con aumento de la vigilancia clínica y de laboratorio con el regimen de dosificación inicial de un comprimido de 200 mg de VIRAMUNE® una vez por día por 14 días seguido por un comprimido de 200 mg de VIRAMUNE® dos veces por día. Si volvieren a aparecer las alteraciones de la función hepática, se deberá interrumpir el VIRAMUNE® en forma permanente.

En caso de ocurrir hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia JUNTO CON hallazgos de laboratorio (tales como anomalías de los exámenes de funcionamiento hepático moderadas o severas, excluyendo la GGT) se deberá interrumpir VIRAMUNE® en forma permanente. No se debe volver a administrar VIRAMUNE® a los pacientes que han requerido suspensión debido a hepatitis clínica debida a VIRAMUNE®

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.F.T. NAC Nº 14.979

**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.

El tratamiento combinado con VIRAMUNE® no ha demostrado disminuir el riesgo de transmisión de VIH-1 a terceros.

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.

VIRAMUNE® es extensamente metabolizado por el hígado y los metabolitos de la nevirapina se eliminan en gran proporción por el riñón.

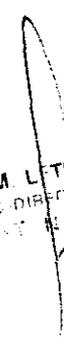
Los estudios farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando VIRAMUNE® se administre a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B). VIRAMUNE® no debe ser administrado en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh clase C).

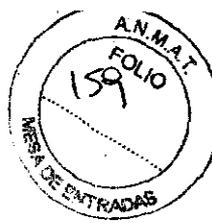
En pacientes adultos con disfunción renal que se someten a diálisis los resultados farmacocinéticos sugieren que el suplemento del tratamiento de VIRAMUNE® con una dosis adicional de VIRAMUNE® de 200 mg luego de cada sesión de hemodiálisis ayudaría a minimizar los efectos de diálisis sobre la depuración de VIRAMUNE®. De otra forma los pacientes con depuración de creatinina ≥ 20 ml/min no requieren un ajuste de la dosis de VIRAMUNE® (véase farmacocinética en pacientes adultos).

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 o comprimidos de liberación inmediata que representen el 50% de la dosis diaria recomendada de suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE® que ayudaría a minimizar los efectos de la diálisis sobre la depuración de VIRAMUNE®.

En mujeres en tratamiento con VIRAMUNE®, no deben utilizarse anticonceptivos orales ni otros


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


FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. REC. N° 14.979



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.

Síndrome de reactivación inmunológica:

En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de institución del tratamiento antirretroviral combinado, se puede presentar una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, lo que podría provocar una situación clínica seria, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, estas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de iniciado el tratamiento antirretroviral combinado. Ejemplos relevantes son: retinitis por citomegalovirus, infecciones focales o generalizadas por micobacterias, y neumonía por Pneumocystis carinii. Cualquier síntoma inflamatorio debería ser evaluado, y su tratamiento instituido, en caso necesario.

Precauciones sobre el uso concomitante con otros medicamentos (para una descripción detallada véase interacciones): VIRAMUNE[®] puede alterar la exposición plasmática de otras drogas, como así también otras drogas pueden alterar la exposición plasmática de VIRAMUNE[®]. No es recomendado el uso concomitante de VIRAMUNE[®] con: efavirenz, rifampicina, ketoconazol; y si no es co-administrado con bajas dosis de ritonavir: fosamprenavir, saquinavir, atazanavir.

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.

Los comprimidos de VIRAMUNE[®] contienen 636 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con la rara condición hereditaria de intolerancia a la galactosa, por ejemplo: galactosemia, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

Handwritten signature of Marisa A. Carcione
Fam. Marisa A. Carcione
APODERADO
 ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
 BOEHRINGER INGELHEIM

Handwritten signature of Leticia Espinola
FAEM LETICIA ESPINOLA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.T. N.º C. N° 14.979

La suspensión oral de VIRAMUNE® contiene 6.5 g de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia oral a la fructosa no deben tomar este medicamento.

La suspensión de VIRAMUNE® contiene los excipientes metil parahidroxi benzoato y propil parahidroxi benzoato, que puede causar reacciones alérgicas (probablemente retrasadas).

PRECAUCIONES:

No se conocen los efectos a largo plazo del tratamiento con VIRAMUNE®. El tratamiento con VIRAMUNE® no ha demostrado disminuir el riesgo de transmisión del VIH-1 a otros pacientes.

Interacciones:

Los siguientes datos han sido generados del uso de comprimidos de liberación inmediata de VIRAMUNE® pero se espera que aplique a todas las formulaciones de dosis

Se ha demostrado que nevirapina es un inductor de las enzimas metabólicas de citocromo P450 hepático (CYP3A CYP2B) lo que podría producir reducción de las concentraciones plasmáticas de otras drogas administradas concomitantemente, que también se metabolizan por esa vía. Por lo tanto, si un paciente se encuentra en tratamiento con una dosis estable de una droga metabolizada por CYP3A o CYB2B e inicia tratamiento con nevirapina, se requerirán ajustes de dosis.

La absorción de nevirapina no se ve afectada por alimentos, antiácidos o productos medicinales que estén formulados con un agente buffer alcalino

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

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} §	No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con didanosina
Lamivudina 150mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día)	Ningún cambio en el aclaramiento aparente de lamivudina y en el volumen de distribución, lo que sugiere que no hay efecto de inducción de la nevirapina sobre el	No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con lamivudina


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


FARM. LETICIA ESPINOLA
 COORDINADORA TÉCNICA
 A.T.N.C. N° 14.979

DUPLICADO



	aclaramiento de la lamivudina.	
Estavudina: 30/40mg dos veces al día, (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)	Estavudina AUC ↔ Estavudina C _{max} ↔ Estavudina C _{min} § Nevirapina: comparado con los controles históricos, los niveles aparecen sin cambios	No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con estavudina
Tenofovir (NVP 200 mg una vez al día)	Los niveles de Tenofovir permanecen sin cambios. No tiene efecto sobre los niveles de nevirapina.	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} §	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 ↓24 (↓69 a ↑83) Zidovudina C _{max} ↓26 (↓84 a ↑254) Los datos apareados sugieren que la zidovudina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la nevirapina.	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	Esta co-administración no está recomendada ya que la co-administración de efavirenz y VIRAMUNE® podría dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos. Además, esta co-

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

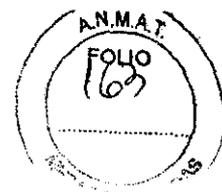
FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC N° 14.979



		administración no mejora la eficacia sobre ningún análogo no nucleósido solo. La combinación de VIRAMUNE® con efavirenz mostró una fuerte actividad antagonista anti-HIV-1 <i>in vitro</i> .
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100mg una vez al día (NVP 200 mg dos veces al día)	<p><u>Atazanavir 300/100mg:</u> Atazanavir AUC ↓42 (↓52 a ↓29)^a Atazanavir C_{max} ↓28 (↓40 a ↓14)^a Atazanavir C_{min} ↓72 (↓80 a ↓60)^a</p> <p><u>Atazanavir 400/100mg</u> Atazanavir AUC ↓19 (↓35 a ↑2)^a Atazanavir C_{max} ↔ Atazanavir C_{min} ↓59 (↓73 a ↓40)^a (en comparación 300/100mg sin nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑25 (↑17 a ↑34)^a Nevirapina C_{max} ↑17 (↑9 a ↑25)^a Nevirapina C_{min} ↑32 (↑22 a ↑43)^a</p>	En caso de co-administrarse en combinación con VIRAMUNE®, atazanavir debe ser administrado a dosis de 400mg, co-administrado con bajas dosis de ritonavir (100mg).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día)	<p>Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↔</p> <p>Nevirapina AUC ↑27 Nevirapina C_{min} ↑47</p>	Darunavir/ritonavir incrementa las concentraciones plasmáticas de nevirapina como resultado de la inhibición de la enzima CYP3A4. Dado que esta diferencia no es considerada como clínicamente relevante, la combinación de darunavir co-

[Signature]
Farm. Mariela A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

[Signature]
FARM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC N° 14.979



		administrado con 100mg de ritonavir y VIRAMUNE® puede ser utilizada sin ajuste de dosis.
Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día)	Amprenavir AUC ↓33 (↓45 a ↓20) ^a Amprenavir C _{max} ↓25 (↓37 a ↓11) ^a Amprenavir C _{min} ↓35 (↓51 a ↓15) ^a Nevirapina AUC: ↑29 (↑19 a ↑40) ^a Nevirapina C _{max} : ↑25 (↑14 a ↑37) ^a Nevirapina C _{min} : ↑34 (↑21 a ↑49) ^a	VIRAMUNE® no debe administrarse con fosamprenavir si no es co-administrado con ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día (NVP 200 mg dos veces al día)	Amprenavir AUC: no alterada de manera significativa Amprenavir C _{max} no alterada de manera significativa Amprenavir C _{min} ↓19 (↓32 a ↓5) ^a Nevirapina AUC ↑14 (↑5 a ↑24) ^a Nevirapina C _{max} ↑13 (↑3 a ↑24) ^a Nevirapina C _{min} ↑22 (↑10 a ↑35) ^a	No se requieren ajustes de dosis cuando VIRAMUNE® es co-administrado con 700/100mg de fosamprenavir/ritonavir dos veces al día.
Indinavir 800 mg cada 8 horas (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)	Indinavir AUC ↓31 (↓64 a ↑30) Indinavir C _{max} ↓15 (↓53 a ↑55) Indinavir C _{min} ↓44 (↓77 a ↑39) No fueron hallados cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	No se han alcanzado conclusiones clínicas definitivas en relación al potencial impacto de la co-administración de VIRAMUNE® e indinavir. Debe considerarse un aumento de dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas si se administra junto con VIRAMUNE® 200 mg dos veces al día, sin embargo,

Firm. **Marisa A. Carcione**
APODERADO

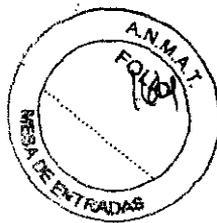
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FIRM. **LITICIA ESPINOLA**
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.T. NAC. Nº 14.979

DUPLICADO



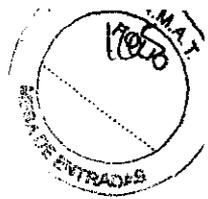
**Boehringer
Ingelheim**



		<p>actualmente no se dispone de datos que permitan afirmar que la actividad antiviral a corto o a largo plazo de 1000 mg de indinavir cada 8 horas con 200 mg de VIRAMUNE® dos veces al día, diferirá de la de 800 mg de indinavir cada 8 horas con 200 mg de VIRAMUNE dos veces al día. Hoy día indinavir es generalmente co-administrado con ritonavir. Existe limitada información clínica sobre la interacción de VIRAMUNE con indinavir/ritonavir.</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 Lopinavir C_{max} ↓19 Lopinavir C_{min} ↓46</p>	<p>Aunque la relevancia clínica de esta observación no ha sido totalmente establecida, se recomienda un aumento en la dosis de lopinavir/ritonavir 533/133 mg (4 cápsulas) en combinación con VIRAMUNE® dos veces al día con cada comida.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² dos veces al día (NVP 7 mg/kg o 4 mg/kg una vez al día x 2 semanas; dos veces al día x 1 semana)</p>	<p><u>Pacientes pediátricos:</u> Los resultados de un estudio farmacocinético fueron consistentes con los hallazgos en adultos: Lopinavir AUC ↓22 (↓44 a ↑9)^a</p>	<p>Debe considerarse, para los niños, un incremento de dosis de lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m² dos veces al día con los alimentos cuando se utiliza en combinación con</p>

Farm. **Marta A. Carcione**
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAFM **Leticia Espinola**
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC Nº 14.979



	Lopinavir C_{max} ↓14 (↓36 a ↑16) ^a Lopinavir C_{min} ↓55 (↓75 a ↓18) ^a	VIRAMUNE [®] , particularmente en pacientes en los que se sospecha una 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)	Nelfinavir: no hay cambios clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos después de la adición de nevirapina. Exposición total de nelfinavir más su metabolito AG1402: AUC ↓20 (↓72 a ↑128) C_{max} ↓12 (↓61 a ↑100) C_{min} ↓35 in (↓90 a ↑316) Nevirapina: comparado con los controles históricos, los niveles aparecen sin cambios.	No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE [®] se toma en combinación con nelfinavir
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)	La co-administración no conduce a cambios clínicamente relevantes en ritonavir o los niveles plasmáticos de nevirapina. Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C_{max} ↔ Ritonavir C_{min} ↔	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 14 días; 200 mg dos veces al día x 21 días)	Saquinavir AUC ↓38 (↓47 a ↓11) ^a Saquinavir C_{max} ↓32 (↓44 a ↓6) ^a Saquinavir C_{min} §	VIRAMUNE [®] no debe administrarse con saquinavir si no es co-administrado con ritonavir

Farm. Marisa A. Cardozo
APODERADO

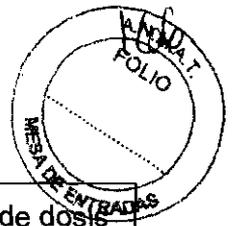
SANTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>La escasez de datos disponibles con saquinavir en cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugiere ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con saquinavir co-administrado con ritonavir.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día (NVP 200mg dos veces al día)</p>	<p>No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa. La limitada información disponible de un estudio de fase IIa en pacientes infectados con HIV ha mostrado una disminución del 20% en la C_{min} de tipranavir, clínicamente no significativa. Se espera que haya una interacción no significativa entre nevirapina y tipranavir co-administrado con bajas dosis de ritonavir.</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis cuando VIRAMUNE® se toma en combinación con tipranavir co-administrado con ritonavir</p>
<p>Enfuvirtida</p>	<p>No se espera una interacción de importancia clínica entre enfuvirtida administrada concomitantemente con medicamentos metabolizados por la enzima CYP450.</p>	<p>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®.</p>
<p>Maraviroc 300 mg una sola dosis (Nevirapina 200 mg dos veces al día)</p>	<p>Maraviroc AUC ↔ Maraviroc C_{max} ↑ En comparación con controles históricos Las concentraciones de nevirapina</p>	<p>La comparación con controles históricos sugiere que puede co-administrarse VIRAMUNE® con maraviroc (300 mg dos veces al día) sin ajuste de dosis.</p>

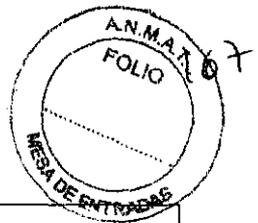
Farm. Marisa A. Carciofi
APODERADO
 ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
 BOEHRINGER INGELHEIM

FAFM Leticia Espinola
 C. DIRECTORA TÉCNICA
 N. C. N° 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



	no se midieron, no se espera efecto.	
Raltegravir	No hay información clínica disponible.	Debido a la vía metabólica de raltegravir no se espera interacción. Por lo tanto, se recomienda no realizar ajustes de dosis cuando se co-administra raltegravir con VIRAMUNE®.
Claritromicina 500 mg dos veces al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)	Claritromicina AUC ↓31 (↓57 a ↑9) Claritromicina C _{min} ↓56 (↓92 a ↑126) Metabolito 14-OH de claritromicina AUC ↑42 (↓41 a ↑242) Metabolito 14-OH de claritromicina C _{max} ↑47 (↓39 a ↑255) Nevirapina AUC ↑26 Nevirapina C _{max} ↑24 Nevirapina C _{min} ↑28 Comparado con los controles históricos.	No se recomienda un ajuste de dosis cuando claritromicina es co-administrada con VIRAMUNE®. Es recomendable un estrecho seguimiento de las anomalías hepáticas Sin embargo debería considerarse una terapia alternativa a la claritromicina cuando se trate a un paciente con <i>Micobacterium avium-intracellulare complex</i> , ya que en este caso el metabolito activo no es efectivo.
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)	Rifabutina AUC ↑17 (↓53 a ↑191) Rifabutina C _{max} ↑28 (↓44 a ↑195) Metabolito 25-O-desacetil rifabutina AUC ↑24% (↓83 a ↑787) Metabolito 25-O-desacetil rifabutina C _{max} ↑29% (↓67 a ↑400). Fue reportado un incremento	No se recomienda ajuste de dosis cuando rifabutina y VIRAMUNE® son co-administrados. Debido a la alta variabilidad interindividual algunos pacientes pueden experimentar un gran

Farm. María A. Carcione
APODERADO

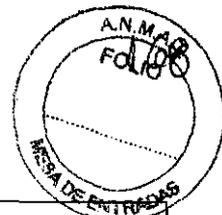
OFICINA REGULATORIA LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.E.T. NAC N° 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



	clínicamente no relevante en el aclaramiento aparente de nevirapina (9%) comparado con la información farmacocinética histórica.	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.
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)	Rifampicina C_{max} and AUC: no hay cambios significativos Nevirapina AUC ↓58 Nevirapina C_{max} ↓50 Nevirapina C_{min} ↓68 Comparado con la información histórica.	VIRAMUNE® y rifampicina no deben ser usados en combinación. Existe limitada información clínica sobre ajuste de dosis de VIRAMUNE® co-administrado con rifampicina. Los médicos que necesiten tratar pacientes co-infectados con tuberculosis y utilizando VIRAMUNE®, pueden considerar usar rifabutina en su lugar.
Fluconazol 200 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días)	Fluconazol AUC ↔ Fluconazol C_{max} ↔ Fluconazol C_{min} ↔ Exposición a nevirapina: ↑100% comparado con la información histórica cuando nevirapina fue administrada sola.	Debido al riesgo de aumento a la exposición a VIRAMUNE®, se debe tener precaución si los medicamentos se dan concomitantemente y los pacientes deben ser estrechamente controlados.
Itraconazol 200 mg una vez al día (NVP 200 mg una vez al día)	Itraconazol AUC ↓61 Itraconazol C_{max} ↓38 Itraconazol C_{min} ↓87	Debe considerarse un ajuste de dosis para itraconazol cuando estos dos agentes son administrados

Farm. Mariana Carciani
APODERADO

OFICINA REGULATORIA LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
COORDINADORA TÉCNICA
INSTIT. N.º 14.979



	No hubo diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	concomitadamente.
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 ↓72 (↓95 a ↑101) Ketoconazol C _{max} ↓44 (↓86 a ↑158) Niveles plasmáticos de nevirapina: ↑15-28% comparados con el control histórico.	Ketoconazol y VIRAMUNE® no deben ser administrados concomitadamente.
Antiácidos		
Cimetidina	Nevirapine C _{min} ↑ 7	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 warfarina es compleja, con la posibilidad de producirse tanto incrementos como disminuciones en el tiempo de coagulación cuando se usan concomitadamente.	El efecto neto de la interacción puede variar durante las primeras semanas de co-administración o en caso de discontinuar VIRAMUNE®, por lo tanto debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel 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	MPA depot AUC ↔ MPA depot C _{max} ↔ MPA depot C _{min} ↔ Nevirapina AUC ↑20	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.

[Handwritten Signature]
Farm. Marisa A. Carcione
 APODERADO
 CENTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
 BOEHRINGER INGELHEIM

[Handwritten Signature]
FAFM LETICIA ESPINOLA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 N.º T. NAC. N.º 14.979



dos veces al día x 14 días)	Nevirapina C _{max} ↑20	
Etinil estradiol (EE) 0.035 mg y	EE AUC ↓20 (↓57 a ↑152) EE C _{max} ↔ EE C _{min} §	Los anticonceptivos hormonales por vía oral no deben ser utilizados como único método anticonceptivo en mujeres que toman VIRAMUNE®. No se han establecido las dosis adecuadas para otros anticonceptivos orales o de otras formas de aplicación diferentes a DMPA en combinación con VIRAMUNE® en lo que hace a seguridad y eficacia
Noretindrona (NET) 1.0 mg (dosis única)	NET AUC ↓19 (↓50 a ↑30) NET C _{max} ↔ NET C _{min} §	
Metadona (dosis individualizada por paciente) (NVP 200 mg una vez al día por 14 días seguido de 200 mg c/12 horas por 7 días)	Metadona AUC ↓65 (↓82 a ↓32) NET C _{max} ↓50 (↓67 a ↓25)	Se ha reportado síndrome de retiro de narcóticos en pacientes tratados con VIRAMUNE® y metadona en forma concomitante. Los pacientes mantenidos con metadona que comienzan tratamiento con VIRAMUNE® deben ser monitoreados para detectar síndrome de retiro y se debe ajustar la dosis de metadona en forma concomitante.
Hierba de San Juan	Los niveles séricos de NVP pueden reducirse por el uso concomitante de la preparación herbaria Hierba de San Juan	Las preparaciones herbarias que contienen Hierba de San Juan no deben ser combinadas con VIRAMUNE®. Si el paciente ya está

Farm. **Marisa A. Garcione**
APODERADO

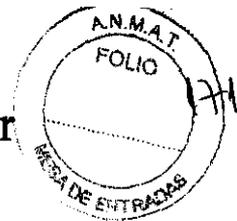
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. **LETICIA ESPINOLA**
CO-DIRECTORA TÉCNICA
N.º T. N.º N.º 14.979

DUPLICADO



Boehringer
Ingelheim



	<p>(<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</p>	<p>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</p>
--	---	--

§ = 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).

Hypericum Perforatum: Los niveles séricos de nevirapina pueden reducirse por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*). Por lo tanto estas preparaciones no deben asociarse con VIRAMUNE®.

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

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.

Empleo en Insuficiencia Hepática y Renal: Si bien la nevirapina es extensamente metabolizada en el hígado y sus metabolitos son eliminados por el riñón, la farmacocinética de nevirapina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto VIRAMUNE® debe ser administrado con precaución en estos pacientes.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: En estudios sobre carcinogenicidad en animales, la nevirapina produjo un aumento en la incidencia de tumores

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

AGENCIAS REGULADORAS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAEM LETICIA ESPINOLA
COORDINADORA TÉCNICA
DIRECCIÓN N° 14.979

DUPLICADO



hepáticos en ratones (en dosis de hasta 750 mg/Kg/día) y en ratas (en dosis de hasta 35 mg/Kg/día). No obstante, estos hallazgos se atribuyen a la capacidad de la nevirapina de causar una potente inducción de las enzimas hepáticas y no a un efecto genotóxico. En ensayos de toxicología genética, la nevirapina no mostró evidencia de actividad 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. 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.

Embarazo y Lactancia:

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®. Si bien la población expuesta y monitoreada hasta la fecha no es considerada suficiente para detectar un aumento en el riesgo de defectos relativamente raros, para VIRAMUNE® un número suficiente de las exposiciones ocurridas el primer trimestre han permitido detectar que al menos el riesgo de la cantidad total de defectos al nacimiento se encuentra duplicado. Estos hallazgos deben ofrecer cierta garantía en el asesoramiento a los pacientes.

La utilización de VIRAMUNE® para la prevención de la transmisión madre a hijo de VIH-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.

[Signature]
Farm. Mónica A. Carcione
 APODERADO
 OFICINA REGULATORIA LATINOAMÉRICA
 BOEHRINGER INGELHEIM

[Signature]
FARM LETICIA ESPINOLA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.T. NAC Nº 14.979



Mujeres embarazadas: En las mujeres infectadas por VIH-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 ($2.1 \pm 1.5L/h$), 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. 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 VIH-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: Es recomendable que las madres infectadas por el VIH no alimenten del seno materno a sus hijos con el objetivo de evitar el riesgo de la transmisión postnatal del VIH. 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 VIH 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%).

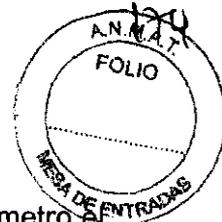
Los resultados a partir del estudio HIVNET 006 (n=20) indicaron una media de la proporción de la concentración en la leche materna - concentración plasmática materna del 60.5% (25 - 122%), después de una dosis única de 200 mg de nevirapina.

De forma consistente con las recomendaciones de que las madres infectadas por el VIH 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®.

En estudios de toxicología reproductiva, se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas hembra en dosis que producen una exposición sistémica aproximadamente equivalente a


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


 FARM. LETICIA ESPINOLA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 A.N.T. N.º 14.979



la que produce con la dosis clínica recomendada de VIRAMUNE® teniendo como parámetro el área bajo la curva (AUC)

No hay datos disponibles sobre fertilidad en humanos.

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:

Durante el tratamiento con VIRAMUNE® pueden presentarse los siguientes efectos secundarios:

Adultos: Además del rash y de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos con mayor frecuencia fueron: náuseas, fatiga, fiebre, cefaleas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mialgia y reacciones cutáneas(rash).

En contadas ocasiones la terapia con VIRAMUNE® se ha asociado a casos de anemia y neutropenia. Se ha reportado un caso aislado de artralgia en pacientes que recibían regímenes conteniendo VIRAMUNE®.

La experiencia post-comercialización ha demostrado que las reacciones adversas más severas son el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica y la hepatitis severa/insuficiencia hepática y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash con sintomatología general como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las 18 primeras semanas de tratamiento, constituyen un periodo crítico que requiere una estrecha monitorización.

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,

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

FAEM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
R.S.T. N.º 14.979



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

El incremento en los niveles de TGO y TGP y/o de la seropositividad para la hepatitis B y/o C se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos hepáticos tanto para el grupo de VIRAMUNE® como para el grupo control. El riesgo de eventos hepáticos en 1 año de VIRAMUNE® fue inferior al 2% entre los pacientes que fueron negativos para hepatitis B y/o C.

Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un período crítico que requiere una estrecha monitorización. El riesgo de acontecimientos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa pasado este periodo y la vigilancia debe continuar a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento.

La hepatitis clínica puede manifestarse en forma aislada o asociada a erupción cutánea y/o síntomas constitucionales adicionales.

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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

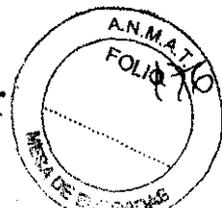
OFICINAS REGULADORIAS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
C.O. DIRECTORA TÉCNICA
R.T.N. Nº 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



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 recobraron 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 VIH 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 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
Erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, reacción anafiláctica, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria)

Trastornos del sistema nervioso
Cefaleas

Trastornos gastrointestinales
Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos

Trastornos hepatobiliares
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

[Handwritten Signature]
Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

[Handwritten Signature]
FARM. LETICIA ESTANOLA
COORDINADORA TÉCNICA
C.T.N.C. Nº 14.919



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 glutamil transpeptidasa, hipertransaminasemia)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿Qué contiene VIRAMUNE®?

El principio activo es nevirapina.

Cada comprimido contiene 200 mg de 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® comprimidos:

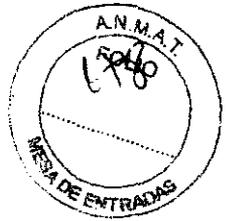
- si es alérgico a la nevirapina o a cualquiera de los demás componentes de VIRAMUNE®
- si ha padecido previamente inflamación del hígado (hepatitis), erupción cutánea severa o daño del hígado, durante el tratamiento con VIRAMUNE®
- si padece enfermedad hepática permanente o cambios en la función hepática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

No tome VIRAMUNE® suspensión:

- si usted o su hijo son alérgicos a la nevirapina o a cualquiera de los demás componentes de


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


FARM. LETICIA ESPINOLA
COORDINADORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 14.979



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,
- 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,

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

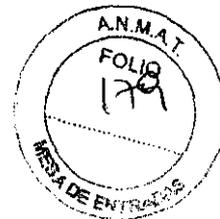
OFICINA REGULATORIA LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FAFM LUCILA ESTIVOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.A.T. N.º 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



- 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.

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

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

Farm. **Marisa A. Carcione**
APODERADO
S REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. **LETICIA ESPINOLA**
CO-DIRECTORA TÉCNICA
A.T. N.º 14.979



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

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

Tratamientos medicamentosos simultáneos:

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

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

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

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

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

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

Información importante sobre alguno de los componentes de VIRAMUNE[®]

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

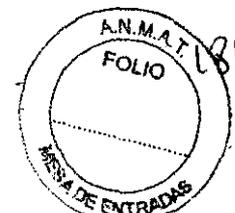
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LETICIA ESPINOLA
COORDINADORA TÉCNICA
N. T. N. C. N° 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



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

¿Cómo tomar VIRAMUNE®?

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

Comprimidos:

VIRAMUNE® en forma de comprimidos debe tomarse por vía oral. No mastique el comprimido. La dosis recomendada es de un comprimido de 200 mg al día durante los primeros 14 días de tratamiento (este período "inicial" ha demostrado reducir la incidencia de erupción cutánea), seguida de un comprimido de 200 mg dos veces al día.

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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM LETICIA ESPINOLA
CD. DIRECTORA TÉCNICA
N.º 14.979

DUPLICADO



**Boehringer
Ingelheim**



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 descripta en este prospecto. Actualmente, hay poca información sobre los efectos de una sobredosis de VIRAMUNE®. En caso de sobredosis consulte a su médico.

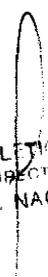
Si olvidó tomar VIRAMUNE®

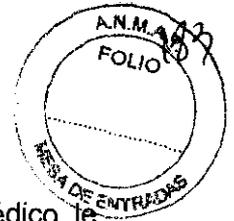
Procure no omitir ninguna dosis. Si se da cuenta cuando han pasado menos de 8 horas, tome la dosis siguiente lo antes posible. Si se da cuenta más tarde, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

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.


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


FARM. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC N° 14.979



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.

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 severas 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 severas 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.

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

FAEM LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.E.T. NAC. N° 14.979

DUPLICADO



Boehringer
Ingelheim



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 descriptos 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)

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 descripto 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-

Farm. **Marisa A. Carcione**
APODERADO
REGULATORIO LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. **LETICIA ESPINOLA**
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 14.979



4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Suspensión: Agítese suavemente antes de usar. Debe ser usada dentro de los 2 meses de abierto el frasco. No usar después de su fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN:

Envases con 50, 60, 100 y 200 comprimidos.
Envase con 20 ml y 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:

BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC., 1809 Wilson Road en Columbus, Ohio 43228,
USA
Industria Estadounidense

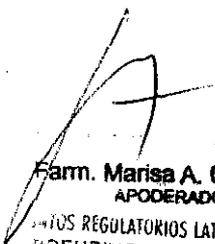
Suspensión importada / comprimidos importados y fraccionados por:

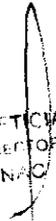
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:


Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
AUTORIDADES REGULATORIAS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM


FARM LETICIA ESPINOLA
COORDINADORA TÉCNICA
MATE. NAC. N° 14.978