



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

6374

BUENOS AIRES, **02 NOV 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021152-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para la Especialidad Medicinal denominada PROTEASE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, aprobada por Certificado N° 49.287.

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

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6374**

Que a fojas 578 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y de rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROTEASE / NEVIRAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, aprobada por Certificado Nº 49.287 y Disposición Nº 6943/00, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 461 a 577.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6943/00 los prospectos autorizados por las fojas 465 a 499 y los rótulos autorizados por las fojas 461 a 464, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6374**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.287 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

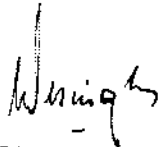
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021152-11-1

DISPOSICIÓN N°

nc

6374


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







"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6374** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.287 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001191-00-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7275/07.-	Prospectos de fs. 465 a 499, 504 a 538 y 543 a 577, corresponde desglosar de fs. 465 a 499.-
Rótulos.	Disposición N° 6943/00.-	Rótulos de fs. 461 a 464, 500 a 503 y 539 a 542, corresponde desglosar de fs. 461 a 464.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización Nº 49.287 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de... **02 NOV 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-021152-11-1

DISPOSICIÓN Nº

6374

nc

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

PROYECTO DE ROTULO

**PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Nevirapina	200 mg
Lactosa anhidra	310 mg
Celulosa microcristalina PH 102	220 mg
Polivinilpirrolidona PVP K30	26,6 mg
Almidón glicolato de sodio	33 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,4 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

PRESENTACION

10 comprimidos

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



PROTEASE®



6374

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

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, y 100 comprimidos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariarita Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®



6374

PROYECTO DE ROTULO

**PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos**

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Nevirapina	200 mg
Lactosa anhidra	310 mg
Celulosa microcristalina PH 102	220 mg
Polivinilpirrolidona PVP K30	26,6 mg
Almidón glicolato de sodio	33 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,4 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

PRESENTACION

250 comprimidos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C.



PROTEASE®



6374


MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

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



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15.581

4



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE PROSPECTO

**PROTEASE®
NEVIRAPINA 200 mg
Comprimidos
USO ORAL**

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Nevirapina	200 mg
Lactosa anhidra	310 mg
Celulosa microcristalina PH 102	220 mg
Polivinilpirrolidona PVP K30	26,6 mg
Almidón glicolato de sodio	33 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,4 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Antiviral para uso sistémico.
Código ATC: J05AG01

INDICACIONES

Nevirapina en combinación con análogos nucleósidos está indicada para el tratamiento de adultos infectados con HIV-1 que han experimentado deterioro clínico e inmunológico (no se recomienda su uso en mujeres con recuento de células CD4+ mayor a 250 células/mm³ antes de comenzar el tratamiento, salvo que el beneficio supere claramente el riesgo). Esta indicación se basa en el análisis de cambios en puntos finales de sustitución en estudios de hasta 48 semanas de duración. Hasta el momento no hay resultados de pruebas clínicas controladas evaluando el efecto de nevirapina con análogos nucleósidos en la progresión clínica de infección HIV-1, tales como la incidencia de infecciones oportunistas o supervivencia. La duración del beneficio de la terapia antirretroviral puede ser limitada. Debería considerarse una alteración de la terapia antirretroviral si ocurriera progresión de la enfermedad mientras el paciente está recibiendo nevirapina.

El virus resistente emerge rápida y uniformemente cuando nevirapina es administrada como monoterapia. Por lo tanto, nevirapina debería ser administrada siempre en combinación con por lo menos un agente antirretroviral adicional.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Nevirapina es un (NNRTI) del VIH-1. Se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) e inhibe la acción de la ADN polimerasa que depende del ADN y del ARN generando así un desequilibrio en el centro catalítico de la enzima. La actividad de nevirapina no resulta competitiva con el molde o los nucleósidos trifosfatos. Ni la TI del VIH-2 ni las polimerasas eucarióticas del ADN (a saber las polimerasas α , β , γ , o δ de las células humanas) se ven inhibidas por nevirapina.

FARMACODINAMIA

Actividad Antiviral

Se ha realizado la cuantificación de la actividad antiviral de nevirapina en varias líneas celulares que comprenden células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos y líneas celulares linfoblastoides. En un ensayo en el cual se emplearon 293 células embrionarias hepáticas humanas, el valor promedio de la EC50 (concentración inhibitoria media) de nevirapina se ubicó en el orden de 90 nM en contraposición a un conjunto de 2923 aislados de VIH-1 que en un alto porcentaje (93%) representaban aislados clínicos del Subtipo B provenientes de los Estados Unidos. El valor del 99^a percentil de la EC50 en este ensayo fue de 470 nM

El valor promedio de la EC50 se situó en el orden de 63 nM (dentro de un rango de 14-302 nM, n=29) en comparación con los aislados clínicos de los subtipos A, B, C, D, F, G, y H de VIH-1 y las formas recombinantes en circulación CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF. Nevirapina no demostró tener actividad antiviral alguna en el cultivo celular tanto frente a los aislados de VIH-1 grupo 0 (n=3) como a los del VIH-2 (n=3) generándose su replicación en las células mononucleares del cordón umbilical. La administración de Nevirapina en combinación con efavirenz demostró tener una potente acción antagonista para el tratamiento del VIH-1 en el cultivo celular y, asimismo, presentó características aditivas a la actividad antagonista con ritonavir, que es un inhibidor de la proteasa, o enfuvirtida, considerado un inhibidor de la fusión.

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

Resistencia

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

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

A partir de las 2 semanas posteriores al inicio de la terapia, en los aislados del VIH-1 de algunos pacientes se detectó la presencia de una o más mutaciones de la TI que generaron sustituciones de aminoácidos tales como K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C, y G190A. Adentrada la octava semana de la monoterapia con nevirapina, en el 100% de los pacientes (n=24) reclutados en el ensayo de referencia, se observaron aislados del VIH-1 en el cultivo celular que presentaron un menor grado de susceptibilidad a nevirapina, que resultó ser casi 100 veces superior al valor de dicha susceptibilidad en comparación con datos de referencia iniciales. Asimismo, se verificó la presencia de una o más sustituciones de resistencia a la transcriptasa reversa vinculadas con nevirapina.



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



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

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

Resistencia Cruzada

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

FARMACOCINÉTICA

-Absorción

Nevirapina se absorbe con rapidez (en un porcentaje superior al 90%) tras ser administrada por vía oral en voluntarios sanos y adultos infectados con el VIH-1. La biodisponibilidad absoluta constatada en 12 adultos sanos con posterioridad a haber administrado una dosis única se ubicó en el orden del $93 \pm 9\%$ (media \pm DS) cuando se administró un comprimido de 50 mg y del $91 \pm 8\%$ cuando se administró una solución oral.

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas pico de $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) de nevirapina que perduraron por un lapso de 4 horas posterior a la administración de una dosis de 200 mg. Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones pico de nevirapina parecen aumentar en forma lineal en el rango de dosis de 200 a 400 mg/día. Se obtuvieron concentraciones mínimas de $4,5 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$ ($17 \pm 7 \mu\text{M}$) de nevirapina en estado estacionario, (n=242) con la administración de una dosis de 400 mg/día. Ha quedado constatada la comparabilidad existente entre la suspensión y los comprimidos de Nevirapina



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



en lo que respecta a su biodisponibilidad y carácter intercambiable con la administración de una dosis máxima de 200 mg. Cuando se administraron (200 mg) de Nevirapina a 24 pacientes adultos sanos (12 de sexo femenino, y 12 de sexo masculino), acompañados de un desayuno de alto contenido calórico (857 kcal, 50 g de grasa, 53% de calorías obtenidas de la grasa) o de un antiácido (suspensión de Hidróxido de aluminio e Hidróxido de magnesio 30 ml), el alcance de absorción de nevirapina (AUC) resultó ser equivalente al observado en condiciones de ayuno. En otro ensayo realizado en pacientes infectados con HIV-1 (n=6), la exposición sistémica en estado estacionario de nevirapina (AUC_T) no se vio alterada de manera significativa a raíz de la administración de didanosina, cuya fórmula comprende un agente tampón alcalino. Nevirapina puede administrarse con o sin la ingesta de alimentos, un antiácido o didanosina.

-Distribución

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

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

-Metabolismo y eliminación

En estudios *in vivo* realizados en humanos y en aquellos estudios *in vitro* en que se utilizaron microsomas hepáticos humanos ha quedado demostrado que nevirapina sufre una amplia biotransformación propiciada por el metabolismo del citocromo P450 (oxidativo) obteniéndose así varios metabolitos hidroxilados. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que el metabolismo oxidativo de nevirapina se ve principalmente mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) provenientes de las familias de CYP3A y CYP2B6, si bien otras isoenzimas pueden llegar a desempeñar un rol secundario. En un estudio de excreción/balance de masas en ocho voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis de 200 mg de nevirapina hasta lograr un estado estacionario y que les fuera administrada dos veces al día luego de lo cual se les administró una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-nevirapina,



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®



1637

se observó la recuperación de prácticamente el $91,4 \pm 10,5\%$ de la dosis radiomarcada, y en dicho caso la orina ($81,3 \pm 11,1\%$) representó la vía de excreción primaria en comparación a lo observado en las heces en las que el porcentaje logrado se ubicó en el orden del ($10,1 \pm 1,5\%$). Los conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados simbolizan un porcentaje superior al 80% de la radioactividad en orina. Por ende, el metabolismo del citocromo P450, la conjugación con glucurónidos y la excreción por vía urinaria de los metabolitos glucuronados representan la vía primaria de biotransformación y eliminación de nevirapina en humanos. El compuesto original conformó solamente una pequeña fracción (inferior al 5%) de la radioactividad en orina (que resulta ser equivalente a un porcentaje inferior al 3% de la dosis total); a tal efecto, la excreción por vía renal desempeña un papel secundario en la eliminación del compuesto original.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo farmacocinético, los adultos con diagnóstico seronegativo al VIH-1 y deterioro renal leve (CrCL 50-79 ml/min; n=7), moderado (CrCL 30-49 ml/min; n=6), o grave (CrCL inferior a los 30 ml/min; n=4) recibieron una dosis única de 200 mg de nevirapina. No fue preciso someter a dichos pacientes un tratamiento de diálisis. En dicho ensayo se encontraban asignados otros seis pacientes con deterioro renal y que precisaban tratamiento de diálisis.

No se detectaron cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina en pacientes con deterioro renal (leve, moderado o grave). No obstante, en pacientes que debían ser sometidos a tratamiento de diálisis se observó una disminución del 44% en el AUC de nevirapina a lo largo de un período de

exposición de una semana de duración. Asimismo, se detectaron indicios de acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en plasma en pacientes que precisaban tratamiento de diálisis. Se deberá administrar una dosis adicional de 200 mg una vez concluido cada tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática

En un ensayo en estado estacionario en el que se realizó una comparación de 46 pacientes con ampliación leve (n=17; de algunas de las áreas portales; según Puntaje Ishak determinado entre 1-2), moderada (n=20; de las áreas más portales con ocasionales puentes porto-portales y porto-centrales; según Puntaje Ishak determinado entre 3-4), o grave (n=9; fibrosis en puente aguda con cirrosis ocasional sin cuadro de descompensación que sugiere la presencia de una afección de clase A en virtud de la escala Child-Pugh; y según puntaje Isaac determinado en 5-6) como parámetro de deterioro hepático, no se verificó la existencia de alteración alguna en la disposición farmacocinética de las dosis múltiples de nevirapina y sus cinco metabolitos oxidativos. No obstante, en casi el 15% de dichos pacientes con cuadro de fibrosis hepática, las concentraciones mínimas de nevirapina resultaron ser superiores a 9,000 µg/ml (dos veces el valor promedio habitual de la concentración mínima). A tal efecto, se recomienda realizar un riguroso monitoreo de los pacientes con deterioro hepático con el objeto de detectar signos de toxicidad inducida por el fármaco de referencia. A los pacientes que fueron objeto de estudio se los sometió a una terapia de tipo antirretroviral y se les administró una dosis de 200 mg de Nevirapina dos veces al día como mínimo durante 6 semanas previo al muestreo farmacocinético, teniendo la terapia antedicha una duración promedio de 3,4 años.

En un ensayo farmacocinético en el que se administró una dosis única de 200 mg de nevirapina a pacientes cirróticos con diagnóstico de VIH-1 negativo y deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh; n=6) o moderado (clase B de Child-Pugh; n=4), se observó un aumento significativo del AUC de nevirapina en un voluntario que padecía de deterioro hepático de clase B según escala de Child-Pugh y el cuadro de ascitis indica que es probable que los pacientes con agravamiento de la función hepática y ascitis presenten riesgo de que se genere una acumulación de nevirapina en la circulación sistémica. En virtud de que nevirapina provoca la inducción de su propio metabolismo con la administración de dosis múltiples, es posible que este ensayo de dosis única no refleje el impacto del deterioro hepático ejercido sobre la farmacocinética de dosis múltiples.

No se deberá administrar nevirapina en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (clase B o C respectivamente, según escala Child-Pugh).



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6376



Pacientes ancianos

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

Pacientes pediátricos

Los datos farmacocinéticos relativos a nevirapina provienen de dos fuentes a saber: un ensayo realizado en Sudáfrica en pacientes pediátricos que tuvo una duración de 48 semanas (Estudio BI 1100.1368) en el cual se asignaron 123 pacientes con diagnóstico VIH-1 positivo de entre 3 meses y 16 años de edad que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo; y un análisis consolidado de cinco protocolos emanados del Grupo de Ensayos Clínicos Pediátricos sobre SIDA (PACTG) en el que se reclutaron 495 pacientes de entre 14 días y 19 años de edad. En el Estudio BI 1100.1368 se analizó la seguridad, eficacia y farmacocinética de un régimen posológico de nevirapina basado en los parámetros peso y área de superficie corporal (BSA por su sigla en inglés). En el régimen sustentado en el peso corporal, los pacientes pediátricos de hasta 8 años de edad recibieron una dosis de 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas con posterioridad a lo cual se les administró una dosis de 7 mg/kg dos veces al día. A los pacientes de 8 años o mayores a dicha edad se les administró una dosis de 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas con posterioridad a lo cual y desde ese entonces recibieron una dosis de 4 mg/kg dos veces al día. En el régimen basado en el área de superficie corporal (BSA), la totalidad de los pacientes pediátricos recibió una dosis de 150 mg/m² una vez al día durante dos semanas con posterioridad a lo cual y desde ese entonces se les administró una dosis de 150 mg/m² dos veces al día. La administración de una dosis de 150 mg/m² de nevirapina dos veces al día (tras un periodo de inducción de dos semanas en el cual se administró una dosis de 150 mg/m² al día) generó la presencia de una media geométrica o concentraciones mínimas promedio de nevirapina que se ubicaron en el orden de 4-6 µg/ml (en virtud del objetivo contemplado en los datos recabados en adultos). Asimismo, las concentraciones mínimas de nevirapina que se obtuvieron, resultaron ser comparables con las verificadas en ambos regímenes posológicos estudiados (a saber, el método basado en el peso y el que se sustenta en el área de superficie corporal (BSA)).

6 3 7/4

El análisis consolidado de los protocolos emanados del Grupo de Ensayos Clínicos Pediátricos sobre SIDA (PACTG) a saber 245, 356, 366, 377, y 403 permitió efectuar la evaluación de pacientes pediátricos (n=17) de una edad inferior a 3 meses. Las concentraciones de nevirapina en plasma se situaron dentro del rango verificado en adultos y en el resto de la población de pacientes pediátricos, si bien se observó un mayor índice de variación entre dichos pacientes, en particular, durante el segundo mes de vida.

Sexo

En el ensayo multinacional 2NN, se llevó a cabo un subestudio farmacocinético poblacional en el que se reclutaron 1077 voluntarios de los cuales 391 eran pacientes de sexo femenino. En dichas pacientes se constató que la eliminación de nevirapina resulta ser 13,8% inferior a la observada en pacientes de sexo masculino. El efecto obtenido en función del parámetro género no puede justificarse únicamente en términos del tamaño corporal dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) tuvieron incidencia alguna sobre la eliminación de nevirapina.

Raza

En una evaluación sobre las concentraciones de nevirapina en plasma (datos recabados a partir de varios ensayos clínicos) realizada en pacientes infectados por VIH-1- (de los cuales 27 eran voluntarios de raza negra, 24 de origen hispano, y 189 de procedencia caucásica) se constató que bajo tratamiento prolongado en el cual se administra una dosis de 400 mg/día de nevirapina, no se observa una marcada diferencia en las concentraciones mínimas de nevirapina en estado estacionario (concentraciones mínimas medias=4,7 µg/ml en pacientes de raza negra, 3,8 µg/ml en pacientes de origen hispano, 4,3 µg/ml en pacientes de procedencia caucásica). No obstante, no se ha evaluado la farmacocinética de nevirapina con el objeto específico de determinar los efectos resultantes en función de la etnicidad

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Adultos

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

concomitante, habrán de acatarse las pautas posológicas y de monitoreo correspondientes recomendadas por el fabricante.

Monitoreo de Pacientes

Es de importancia vital realizar un minucioso monitoreo clínico y de laboratorio que comprenda la realización de análisis de enzimas hepáticas al inicio del tratamiento con Nevirapina y durante el transcurso de las primeras 18 semanas de tratamiento con dicho fármaco. No se ha determinado aún cuál es la frecuencia óptima para llevar a cabo dicho monitoreo durante dicho período. Algunos especialistas sugieren realizar un monitoreo clínico y de laboratorio con una frecuencia superior a una vez por mes, y sostienen, en particular, que dicho monitoreo ha de incluir la realización de un análisis de las enzimas hepáticas al inicio del tratamiento, previo a efectuar un incremento de la dosis, y luego de dos semanas de haber aumentado dicha dosis. Una vez concluido el período inicial de 18 semanas, se recomienda continuar con la realización de un monitoreo clínico y de laboratorio periódico durante el transcurso del tratamiento con Nevirapina. En algunos casos, no obstante haberse suspendido el tratamiento, se observó una progresión en la lesión hepática.

Ajuste de las Dosis

-Pacientes con Erupción

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

Pacientes con Eventos Hepáticos

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

Pacientes que interrumpen la ingesta de la Dosis

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

Pacientes con Deterioro Renal

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

Pacientes pediátricos

El comprimido recubierto de 200 mg de Nevirapina es apropiado para niños más grandes, especialmente adolescentes, con edades por debajo de los 16 años que pesen 50 kg ó más. Para niños que pesan menos de 50 kg se recomienda la administración de una suspensión oral que contiene nevirapina, que puede ser dosificada según el peso corporal.

CONTRAINDICACIONES

Se halla contraindicada la administración de Nevirapina en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (de clase B o C respectivamente, según la escala de Child-Pugh

Se halla contraindicado como parte de regímenes de profilaxis post-exposición ocupacional y no-ocupacional (PEP).

Cuando se usa nevirapina y fluoxetina en combinación, se debe consultar también las contraindicaciones de fluoxetina.

Cuando se usa como adyuvante de litio o valproato, se deben consultar las contraindicaciones de estas dos drogas.

ADVERTENCIAS

Las reacciones adversas más graves vinculadas con la utilización de Nevirapina son a saber hepatitis/ insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. Es posible vincular el desencadenamiento de una hepatitis y un cuadro de insuficiencia hepática con la aparición de signos de hipersensibilidad entre los cuales se pueden mencionar los siguientes: erupción o erupción grave que se desencadena acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, o disfunción renal.

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

-Hepatotoxicidad y Deterioro Hepático

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

El riesgo de que se suscitara eventos hepáticos sintomáticos independientemente de su gravedad alcanzó su pico máximo en las primeras 6 semanas de terapia. Durante las 18 semanas de tratamiento, el riesgo continuó siendo mayor en los grupos de pacientes que recibieron Nevirapina en comparación con los pacientes asignados a los grupos de control. No obstante, los eventos hepáticos pueden presentarse en todo momento durante el

transcurso del tratamiento. En algunos casos, los pacientes presentaron signos prodromales no específicos o síntomas de fatiga, malestar, anorexia, náusea, ictericia, trastornos hepáticos o hepatomegalia, con ausencia o presencia de niveles séricos de las transaminasas considerados anormales en un inicio. Se suscitaron cuadros de erupciones en aproximadamente la mitad de los pacientes con eventos adversos hepáticos sintomáticos. Dichos eventos hepáticos se produjeron en forma conjunta con síntomas febriles. Algunos eventos, en particular aquellos en los que se observaron erupciones así como también otra sintomatología, desencadenaron un cuadro de deterioro hepático con incremento de los valores de las transaminasas, con ausencia o presencia de un cuadro de hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo de tromboplastina parcial prolongada o eosinofilia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-Reacciones Cutáneas

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

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

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

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



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

637



inducción en el cual se procede a administrar una dosis una sola vez al día no deberá ser superior a un plazo de 28 días en cuyo momento se habrá de optar por un régimen posológico alternativo. De presentarse síntomas aislados de erupción que revistan gravedad de índole cualquier alguna, los pacientes habrán de ser sometidos a un riguroso monitoreo. El posponer la interrupción del tratamiento con Nevirapina tras la aparición de un cuadro de erupción podrá traer aparejada la aparición de una reacción de mayor gravedad.

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

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

-Resistencia

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

-Interacciones Medicamentosas

En la Tabla 1 se detallan la nómina de potenciales interacciones medicamentosas así como aquellas ya determinadas con anterioridad.

No se recomienda el uso concomitante de productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ni de otros productos que contengan dicha hierba y Nevirapina.



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



La administración concomitante de la Hierba de San Juan con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTR) de los que forma parte Nevirapina, puede llegar a reducir las concentraciones de los INNTR de manera significativa, generar niveles de Nevirapina situados por debajo de los considerados como óptimos, inducir a la pérdida de una respuesta virológica y a una posible resistencia o bien a Nevirapina o a la clase de fármacos (INNTR). No se aconseja administrar Nevirapina y efavirenz en forma conjunta puesto que se ha constatado que dicha combinación de fármacos incrementa la aparición de reacciones adversas y no se ha demostrado que exista mejoría alguna en términos de eficacia.

-Síndrome de Restitución Inmune

Se ha informado la aparición del síndrome de restitución inmune en pacientes sometidos a una terapia antirretroviral combinada, en la que se administró Nevirapina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, aquellos pacientes cuyo sistema inmune genera una respuesta pueden presentar una respuesta de tipo inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o de carácter residual (tales como la Infección por *Mycobacterium avium*, cytomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP, por su sigla en inglés), o tuberculosis), en cuyo caso será preciso iniciar un tratamiento y realizar la evaluación adicional correspondiente.

-Redistribución de la Grasa Corporal

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

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción

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



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

63



En la Tabla 3, se enumeran las modificaciones farmacocinéticas específicas resultantes de la administración de nevirapina en forma concomitante con otros fármacos. En la Tabla 1 se consignan las observaciones clínicas inherentes a posibles modificaciones a implementar en función de las interacciones medicamentosas que ya han sido determinadas. Los datos que figuran en las Tablas 1 y 3 se sustentan en resultados provenientes de ensayos sobre interacciones medicamentosas efectuados en pacientes con diagnóstico seropositivo al VIH-1, salvo en el caso de haber sido estipulado de modo otro alguno.

Además de las interacciones medicamentosas que ya se encuentran determinadas, se podrán suscitar potenciales interacciones farmacocinéticas entre nevirapina y otras clases de fármacos metabolizados mediante el sistema del citocromo P450. Dichas interacciones medicamentosas potenciales se hallan consignadas en la Tabla 1.

Si bien no se han llevado a cabo estudios sobre interacciones medicamentosas específicas en pacientes con diagnóstico seropositivo al VIH-1, se podrá garantizar la realización de un monitoreo clínico adicional en caso de que los fármacos consignados en forma precedente se administrasen en forma concomitante.

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

Tabla 1- Interacciones Medicamentosas Determinadas y Potenciales. El fármaco habrá de utilizarse con precaución. Es posible que resulte necesario modificar la dosis o el esquema de administración por causa de una Interacción Medicamentosa,

Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de Nevirapina o fármaco administrado en forma concomitante	Comentario de Naturaleza clínica
Atazanavir/ Ritonavir	↓ Atazanavir ↑ Nevirapina	No se deberá administrar nevirapina de manera concomitante con atazanavir puesto que nevirapina disminuye la exposición del atazanavir de forma significativa.
Claritromicina	↓ Claritromicina ↑ 14-OH-Claritromicina	Nevirapina disminuyó la exposición de claritromicina de forma significativa. No obstante, se verificó un aumento en las concentraciones del metabolito 14-



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



		OH - Considerando que el metabolito activo de claritromicina redujo la acción de dicho fármaco contra el <i>Mycobacterium Avium</i> Complejo Intracelular, la acción contra dicho patógeno podría sufrir alteraciones. Se recomienda contemplar la administración de fármacos alternativos a la claritromicina como por ejemplo la azitromicina.
Efavirenz	↓ Efavirenz	No se han determinado cuáles son las dosis adecuadas para la administración conjunta de los fármacos de referencia de manera confiable y eficaz.
Etinilestradiol y noretindrona	↓ Etinilestradiol ↓ Noretindrona	No se deberán indicar anticonceptivos orales y otras medidas de anticoncepción hormonal como único método anticonceptivo en mujeres a que estén en tratamiento con nevirapina, puesto que puede llegar a reducir los niveles en plasma de los fármacos consignados en forma precedente. Se recomienda utilizar otro método anticonceptivo o alternativo.
Fluconazol	↑ Nevirapina	A raíz del riesgo de que se genere una mayor exposición a la nevirapina, se deberá proceder con suma cautela al administrar dicho fármaco en forma concomitante y se recomienda efectuar un riguroso monitoreo de los pacientes en tratamiento con dicho fármaco con el objeto de verificar signos de eventos adversos vinculados con la utilización de nevirapina.
Fosamprenavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapina	No se recomienda el uso de nevirapina y fosamprenavir en forma concomitante sin la administración de ritonavir.
Fosamprenavir/ Ritonavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapina	No resulta procedente efectuar ajustes posológicos al utilizar nevirapina en forma concomitante con una dosis de 700/100 mg de fosamprenavir/ritonavir administrada dos veces al día.
Indinavir	↓ Indinavir	No se han determinado cuáles son las dosis adecuadas para administrar la presente combinación de fármacos, si bien puede resultar pertinente efectuar un aumento en la dosis de indinavir.
Ketoconazol	↓ Ketoconazol	No se deberá administrar nevirapina y ketoconazol en forma concomitante puesto que menores concentraciones de ketoconazol en plasma pueden llegar a reducir la eficacia del fármaco.-
Lopinavir/Ritonavir	↓ Lopinavir	Se recomienda aumentar la dosis de los comprimidos de lopinavir/ritonavir a 500/125 mg administrados dos veces al día cuando sean utilizados en forma concomitante con nevirapina. Se aconseja incrementar la dosis de la solución oral de lopinavir/ ritonavir a 533/133 mg administrados dos veces al día con la ingesta de alimentos en forma



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



		<p>concomitante con nevirapina.</p> <p>En niños de entre 6 meses y 12 años de edad a quienes se les administre una solución de lopinavir/ritonavir, se deberá contemplar el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir a 13/3,25 mg/kg en caso de pacientes cuyo peso se ubicase dentro de un rango de 7 a <15 kg; a 11/2,75 mg/kg en pacientes cuyo peso se situase en un rango de 15 a 45 kg; hasta alcanzar así una dosis máxima de 533/133 mg administrada dos veces al día.</p> <p>Sírvase remitirse al prospecto adjunto que se halla en el envase a los efectos de acceder a las instrucciones integrales inherentes a la posología aplicable en pacientes pediátricos a quienes se les administran comprimidos de lopinavir/ritonavir en forma concomitante con nevirapina.</p>
Metadona	↓ Metadona	<p>Se observó una disminución en los niveles de metadona; podrá resultar preciso administrar dosis superiores a los efectos de prevenir los síntomas de abstinencia de los opiáceos.</p> <p>Se deberá realizar un monitoreo de los pacientes que se sometan a una terapia con nevirapina y se encuentren en tratamiento de mantenimiento con metadona a los efectos de detectar signos de abstinencia. A tal efecto, se deberá ajustar la dosis de metadona en forma acorde.</p>
Nelfinavir	↓ Metabolito M8 de Nelfinavir ↓ C _{min} de Nelfinavir	<p>Aún no se ha determinado la dosis adecuada de nelfinavir para su administración en forma concomitante con nevirapina en lo que respecta a los parámetros de eficacia y seguridad.</p>
Rifabutina	↑ Rifabutina	<p>Se observó un aumento moderado en rifabutina y en las concentraciones de los metabolitos de dicho fármaco.</p> <p>A raíz de la existencia de una elevada variabilidad intrasujeto, en algunos pacientes, no obstante, podrán verificarse aumentos considerables en la exposición a rifabutina. En dichos pacientes existirá un mayor riesgo de que se desencadene un cuadro de toxicidad con la administración de rifabutina. Por ende, de administrarse fármacos en forma concomitante, se deberá proceder con extrema cautela.</p>
Rifampina	↓ Nevirapina	<p>No se deberán administrar nevirapina y rifampina en forma concomitante dado que concentraciones menores de nevirapina en plasma podrán disminuir la eficacia del fármaco. No obstante, los médicos que requieran someter a tratamiento a pacientes con</p>



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



		cuadro de coinfección con tuberculosis, sometidos un régimen que contenga nevirapina podrán, a su vez, administrar rifabutina.
Saquinavir/ Ritonavir	La interacción medicamentosa existente entre Nevirapina y Saquinavir/ritonavir no ha sido aún objeto de evaluación alguna.	Aún no se ha determinado la dosis adecuada de nevirapina para su administración en forma concomitante con saquinavir/ritonavir en lo que respecta a los parámetros de eficacia y seguridad.

Tabla 2 - Interacciones Medicamentosas Potenciales

Clase de Fármaco	Ejemplos de Drogas	
Antiarrítmicos	Amiodarona, disopiramida, lidocaina	Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Anticonvulsivantes-	Carbamazepina, clonazepam, etosuximida	Se podrá verificar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Antifúngicos	Itraconazol	Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas de algunos antifúngicos azólicos. No se recomienda administrar nevirapina e itraconazol en forma concomitante puesto que se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas en itraconazol.
Bloqueadores del Canal de Calcio	Diltiazem, nifedipina, verapamilo	Se podrá verificar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Quimioterapia contra el Cáncer	Ciclofosfamida	Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Alcaloides del Ergot	Ergotamina	Se podrá verificar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Agentes de Motilidad	Cisaprida	Se podrá verificar una disminución en las concentraciones plasmáticas
Agonistas Opiáceos-	Fentanilo	Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Antitrombóticos	Warfarina	Se podrá observar una disminución en las concentraciones plasmáticas. Efecto potencial sobre la anticoagulación. Se recomienda efectuar un monitoreo de los niveles de anticoagulación

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

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

En la Tabla 3 se consignan los resultados de los ensayos sobre interacciones medicamentosas realizados con Nevirapina y otros fármacos que tal vez puedan ser administrados de manera concomitante. Se incluye un compendio de los efectos de Nevirapina sobre el AUC, $C_{\text{máx}}$, y $C_{\text{mín}}$ de los fármacos administrados en forma conjunta.

Tabla 3 – Resultados de los ensayos sobre interacciones medicamentosas realizados con Nevirapina y otros fármacos que puedan administrarse en forma concomitante

Fármaco administrado en forma concomitante	Dosis del fármaco administrado en forma concomitante	Régimen Posológico de Nevirapina	N°	% de Modificación de los Parámetros Farmacocinéticos del Fármaco administrado en forma concomitante		
				AUC	$C_{\text{máx}}$	$C_{\text{mín}}$
Antirretrovirales						
Atazanavir / Ritonavir a, d	300/100 mg una vez por día del día 4-13, y a posteriori 400/100 mg una vez por día del día 14-23	200 mg dos veces x día 1-23. Los voluntarios recibieron tratamiento con nevirapina previo a su reclutación en el	23	Atazanavir 300/100 mg ↓ 42 (↓ 52 a ↓ 29)	Atazanavir 300/100 mg ↓ 28 (↓ 40 a ↓ 14)	Atazanavir 300/100 mg ↓ 72 (↓ 80 a ↓ 60)
				Atazanavir 400/100 mg ↓ 19 (↓ 35 a ↑ 2)	Atazanavir 400/100 mg ↓ 2 (↓ 15 a ↑ 24)	Atazanavir 400/100 mg ↓ 59 (↓ 73 a ↓ 40)



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



		estudio.				
Darunavir /Ritonavir ^e	400/100 mg dos veces al día.	200 mg dos veces x día	8	↑24 (↓3 a ↑57)	↑40 (↑14 a ↑73)	↑2 (↓21 a ↑32)
Didanosina	100-150 mg dos veces al día.	200 mg una vez x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días.	18	↔	↔	§
Efavirenz	600 mg una vez al día	200 mg una vez x día durante 14 días; 400 mg una vez x día durante 14 días.	17	↓28 (↓34 a ↓14)	↓12 (↓23 a ↑1)	↓32 (↓35 a ↓19)
Fosamprenavir	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día. -	200 mg dos veces x día.- Los voluntarios recibieron tratamiento con nevirapina previo a su reclutación en el estudio.	17	↓33 (↓45 a ↓20)	↓25 (↓37 a ↓10)	↓35 (↓50 a ↓15)
Fosamprenavir/ Ritonavir	700/100 mg dos veces al día.	200 mg dos veces x día.- Los voluntarios recibieron tratamiento con nevirapina previo a su reclutación en el estudio.	17	↓11 (↓23 a ↑3)	↔	↓19 (↓32 a ↓4)
Indinavir ^a	800 mg cada 8 horas	200 mg una vez al día durante 14 días; 200 mg dos veces al	19	↓31 (↓39 a ↓22)	↓15 (↓24 a ↓4)	↓44 (↓53 a ↓33)



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®



6374

		día durante 14 días.				
Lopinavir ^{a, b}	300/75 mg/m ² (lopinavir/ritonavir) ^b	7 mg/kg o 4 mg/kg x día durante 2 semanas; dos veces x día durante 1 semana	12, 15 ^c	↓22 (↓44 a ↑9)	↓14 (↓36 a ↑16)	↓55 (↓75 a ↓19)
Lopinavir ^a	400/100 mg dos veces al día (lopinavir/ritonavir)	200 mg una vez x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día >1 año	22, 19 ^c	↓27 (↓47 a ↓2)	↓19 (↓38 a ↑5)	↓51 (↓72 a ↓26)
Maraviroc ^f	300 mg como dosis única	200 mg dos veces x día	8	↑1 (↓35 a ↑55)	↑54 (↓6 a ↑151)	↔
Nelfinavir ^a	750 mg tres veces x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	23	↔	↔	↓32 (↓50 a ↑5)
Metabolito de nelfinavir (M8)				↓62 (↓70 a ↓53)	↓59 (↓68 a ↓48)	↓66 (↓74 a ↓55)
Ritonavir	600 mg dos veces x día.	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	18	↔	↔	↔
Stavudina	30-40 mg dos veces x día.	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días.	22	↔	↔	§
Zalcitabina	0,125-0,25 mg tres veces x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días.	6	↔	↔	§
Zidovudina	100-200 mg tres veces x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días.	11	↓28 (↓40 a ↓4)	↓30 (↓51 a ↑14)	§



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®



8374

Otros fármacos				AUC	C _{máx}	C _{mín}
Claritromicina ^a	500 mg dos veces x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	15	↓ 31 (↓ 38 a ↓ 24)	↓ 23 (↓ 31 a ↓ 14)	↓ 56 (↓ 70 a ↓ 36)
Metabolito 14-OH-claritromicina				↑ 42 (↑ 16 a ↑ 73)	↑ 47 (↑ 21 a ↑ 80)	↔
Etinilestradiol ^a	0,035 mg (de noretindrona+ etinilestradiol)	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	10	↓ 20 (↓ 33 a ↓ 3)	↔	§
y Noretindrona ^a	1 mg (de noretindrona+ etinilestradiol)			↓ 19 (↓ 30 a ↓ 7)	↓ 16 (↓ 27 a ↓ 3)	§
Acetato de depomedroxiprogesterona	150 mg cada 3 Meses	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	32	↔	↔	↔
Fluconazol	200 mg x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	19	↔	↔	↔
Ketoconazol ^a	400 mg x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	21	↓ 72 (↓ 80 a ↓ 60)	↓ 44 (↓ 58 a ↓ 27)	§
Metadona ^a	Dosis personalizada	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante un periodo ≥ 7 días	9	En un ensayo farmacocinético controlado en el cual se reclutaron 9 pacientes a quienes se le administró metadona de manera crónica y se los sometió asimismo a una terapia con nevirapina en estado estacionario, se observó el triple aumento en el porcentaje de eliminación de metadona, hecho que desencadenó síntomas de abstinencia y debido a lo cual en 7 de los 9 pacientes		

				reclutados resultó preciso ajustar la dosis en segmentos de 10 mg. No se registró efecto alguno de metadona sobre la eliminación de nevirapina.		
Rifabutina ^a y Metabolito 25-O-desacetil rifabutina	150 o 300 mg x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces por día durante 14 días	19	↑17 (↓2 a ↑40)	↑28 (↑9 a ↑51)	↔
				↑24 (↓16 a ↑84)	↑29 (↓2 a ↑68)	↑22 (↓14 a ↑74)
Rifampina ^a	600 mg x día	200 mg x día durante 14 días; 200 mg dos veces x día durante 14 días	14	↑11 (↓4 a ↑28)	↔	§

§ = C_{min} situada por debajo del nivel del ensayo susceptible de ser detectado.

↑ = Aumento, ↓ = Disminución, ↔ = No se observó efecto alguno

a Véase sección (7) *Interacciones Medicamentosas* si desea obtener mayor información relativa a las recomendaciones de carácter clínico

b Se hace referencia a pacientes pediátricos que se encuentran dentro del grupo etario cuya edad se sitúa entre los 6 meses y los 12 años.

c Diseño de grupo paralelo; n para Nevirapina+lopinavir/ritonavir, n para lopinavir/ritonavir sin la administración de otros fármacos.

d Diseño de grupo paralelo; n=23 para atazanavir/ritonavir + nevirapina, n=22 para atazanavir/ritonavir sin administrar nevirapina. Las modificaciones observadas en el PK de atazanavir se encuentran vinculadas con las dosis de 300/100 mg de atazanavir/ritonavir administradas sin la utilización de otros fármacos.

e Se sustenta en la comparación efectuada en los ensayos realizados.

f Se basa en los controles de historial

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

La administración de rifampicina produjo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de nevirapina, lo cual, por ende, ocasionó una disminución superior al 50% del AUC y la C_{máx}. La utilización de fluconazol generó un aumento de casi un 100% en la exposición a nevirapina, lo cual se sustenta en una comparación efectuada en función de datos de historial. El efecto



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®

6374



provocado por otros fármacos que se encuentran enumerados en la Tabla 5 respecto de la farmacocinética de nevirapina no revistió importancia significativa alguna. No se verificó interacción de relevancia significativa con la administración de tipranavir en forma concomitante con dosis bajas de ritonavir y nevirapina.

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

La exposición sistémica (sobre la base de las AUC) observada en todas las dosis administradas en los dos estudios realizados en animales resultó ser inferior a la cuantificada en humanos que recibieron una dosis de 200 mg dos veces al día. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogénico. No obstante, no se han detectado indicios de actividad mutagénica o clastogénica en nevirapina en ensayos sobre toxicología genética dentro de una batería de estudios realizados *in vitro* e *in vivo*.

Entre dichos ensayos caben mencionar estudios llevados a cabo para detectar la mutación genética (Ames: cepas de *Salmonella* y *E. coli*), ensayo sobre la mutación genética de células mamarias (CHO/HGPRT), estudios citogenéticos en los cuales se empleó la línea de células ováricas de un hámster de procedencia China y un ensayo de micronúcleos en el que se utilizó la médula ósea de un ratón con posterioridad a la administración del fármaco de referencia por vía oral. Dado que nevirapina no presenta actividad genotóxica, se desconoce la trascendencia que pueden revestir en humanos los neoplasmas hepatocelulares observados en ratas y ratones bajo tratamiento con nevirapina. En estudios toxicológicos reproductivos, se observaron indicios de deterioro de la fertilidad en ratas hembra al administrarse dosis que proporcionaron una exposición sistémica en función del AUC, exposición que resulta ser prácticamente equivalente a la observada con la administración de la dosis clínica recomendada de Nevirapina.

Toxicología Animal y/o Farmacología

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

Embarazo

Efectos Teratogénicos, Embarazo de Categoría B.

No se han detectado indicios de teratogenicidad aparentes en estudios reproductivos realizados en conejas y ratas preñadas. Las dosis relativas al NOEL maternal y del desarrollo generaron exposiciones sistémicas que resultaron ser prácticamente equivalentes a un 50% o a un porcentaje aproximado superior al 50% en ratas y conejas, respectivamente, que dichas exposiciones observadas con la administración de la dosis diaria recomendada en humanos (tomando como parámetro el área bajo la curva. En el caso de las ratas, se observó una disminución en el peso corporal de los fetos por causa de la administración de una dosis considerada una dosis tóxica materna (el porcentaje de las exposiciones sistémicas resultó ser aproximadamente un 50% superior a las observadas con la administración de la dosis clínica recomendada en humanos).

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

Se ha informado el acaecimiento de eventos hepáticos graves, incluidos casos letales, en mujeres embarazadas que recibían terapia con Nevirapina en forma crónica como parte de un tratamiento combinado para combatir la infección por VIH-1. Independientemente del estadio del embarazo del que se tratase, se recomienda que las mujeres que presenten recuentos de células CD4⁺ superiores a 250 células/mm³ no procedan a dar inicio a una terapia con Nevirapina salvo que los beneficios resultasen ser superiores a los riesgos que se puedan presentar. Aún no se ha esclarecido si el embarazo aumenta el riesgo que se ha observado en mujeres no embarazadas.

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

Lactancia

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

Empleo en pediatría

Se han evaluado la seguridad, el perfil farmacocinético y las respuestas virológicas e inmunológicas de Nevirapina en pacientes pediátricos de entre 3 meses y 18 años de edad con infección por VIH-1. Asimismo, se ha evaluado la seguridad y el perfil farmacocinético de Nevirapina en pacientes pediátricos de entre 15 días y menos de 3 meses de edad infectados con el VIH-1. Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes pediátricos que se hallan vinculados con la utilización de Nevirapina resultaron ser de índole similar a los observados en pacientes adultos, salvo en lo que respecta a la granulocitopenia, evento que se suscitó con mayor frecuencia en niños que recibían zidovudina y Nevirapina respectivamente.

Empleo en geriatría

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

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal (leve, moderada o grave), no se detectaron cambios de importancia significativa en la farmacocinética de nevirapina. El proceso de metabolización de nevirapina es propulsado ampliamente por el hígado, y los metabolitos de nevirapina se eliminan en gran medida por medio del riñón. Se podrán acumular los metabolitos de nevirapina en pacientes sometidos a tratamiento con diálisis; no obstante, se desconoce la trascendencia clínica de dicha acumulación. No es necesario efectuar ajuste alguno en la dosis de nevirapina en pacientes con una CrCL superior o igual a 20 ml/min. En pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis crónico, se deberá

administrar una dosis extra de 200 mg una vez concluido cada tratamiento de diálisis.

Insuficiencia Hepática

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

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos realizados en Adultos

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

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

Reacción Hepática

En ensayos clínicos controlados, se informó la aparición de eventos hepáticos sintomáticos independientemente de su gravedad en un 4% de pacientes a quienes se les administró Nevirapina (rango que oscila entre un 0% y un 11%) y en un 1% de pacientes asignados a grupos de control.

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

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

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

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

Reacción Cutánea

La erupción constituye la toxicidad de tipo clínico que se observa con mayor frecuencia con la administración de Nevirapina, y puede ser de tipo grave o letal. En cuanto al cuadro de erupción, se desencadena con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de terapia. Las erupciones por lo general son de leves a moderada, o implican erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares, con presencia o ausencia de prurito, situadas en el tronco, rostro y extremidades. En ensayos clínicos controlados (a saber los estudios 1037, 1038, 1046, y 1090), se constató la existencia de erupciones de Grado 1 y 2 en 13% de los pacientes que recibieron Nevirapina en contraposición con el 6% de pacientes a los que se les administró placebo durante las primeras 6 semanas de terapia. Se informaron episodios de erupciones de Grado 3 y 4 en el 2 % de pacientes a quienes se les administró Nevirapina en comparación con un porcentaje inferior al 1% de pacientes que recibió placebo. En las mujeres se observa una tendencia a presentar un mayor riesgo de experimentar erupciones vinculadas con la administración de Nevirapina.

En la Tabla 4 se consignan los eventos adversos de intensidad moderada o grave que se presentaron en un porcentaje superior al 2% de los pacientes que recibieron Nevirapina en ensayos controlados con placebo y que se hallan vinculados con el tratamiento.

Tabla 4 - Porcentaje de Pacientes con Eventos Moderados o Graves vinculados con la administración del fármaco constatado en Ensayos Controlados con Placebo realizados en Adultos

	Estudio 1090 ¹		Estudios 1037, 1038, 1046 ²	
	Nevirapina (n=1121)	Placebo (n=1128)	Nevirapina (n=253)	Placebo (n=203)
Exposición Promedio (estimada en semanas)	58	52	28	28
Toda clase de evento adverso	15%	11%	32%	13%
Erupción	5	2	7	2
Náuseas	1	1	9	4
Granulocitopenia	2	3	<1	0
Dolor de Cabeza	1	<1	4	1
Fatiga	<1	<1	5	4
Diarrea	<1	1	2	1
Dolor abdominal	<1	<1	2	0
Mialgia	<1	0	1	2

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

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

Anomalías de Laboratorio

Se observaron anomalías en análisis de enzimas hepáticas (AST, ALT) con mayor frecuencia en pacientes a quienes se les administró Nevirapina que en aquellos pacientes asignados a los grupos control. (Tabla 5). Los aumentos asintomáticos en GGT se suscitan con mayor frecuencia si bien no importan una contraindicación para continuar con la terapia con Nevirapina siempre y cuando no se verifiquen aumentos en otros análisis de enzimas hepáticas. Se observaron otras anormalidades de laboratorio (bilirrubina, anemia, neutropenia, trombocitopenia) con igual frecuencia en ensayos clínicos al comparar la terapia con Nevirapina y los respectivos regímenes de control (ver Tabla 5).

Tabla 5 - Anomalías de laboratorio

	Estudio 1090 ¹		Estudios 1037, 1038, 1046 ²	
	Nevirapina (n=1121)	Placebo (n=1128)	Nevirapina (n=253)	Placebo (n=203)
Anomalías de laboratorio				
Química Sanguínea				
SGPT (ALT) >250 U/l	5	4	14	4
SGOT (AST) >250 U/l	4	3	8	2



Laboratorios
RICHMOND

PROTEASE®



6374

Bilirubina >2,5 mg/dl	2	2	2	2
Hematología				
Hemoglobina <8,0 g/dl	3	4	0	0
Plaquetas < 50.000/mm ³	1	1	<1	2
Neutrófilos < 750/mm ³	13	14	4	1

¹ En la terapia de base se administró 3TC en todos los pacientes y combinaciones de INTR e IP. En dichos pacientes se verificaron recuentos de células CD4⁺ inferiores a 200 células/mm³.

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

Experiencia resultante con posterioridad a la comercialización

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

-*Cuerpo como un todo*: fiebre, somnolencia, retiro del fármaco

-*De naturaleza gastrointestinal*: vómitos

-*Hepáticas y del sistema biliar*: ictericia, hepatitis fulminante y colestática, necrosis hepática, deterioro hepático.

-*Hematología*: anemia, eosinofilia, neutropenia.

-*De naturaleza músculo-esqueléticas*: artralgia, rabdomiolisis vinculadas con reacciones cutáneas y/o hepáticas.

-*De tipo neurológico*: parestesia.

-*Piel y extremidades*: se ha informado la aparición de la totalidad de las reacciones enumeradas a continuación a saber: reacciones alérgicas tales como anafilaxia, angioedema, erupciones bullosas, estomatitis ulcerativa y urticaria.

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

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

SOBREDOSIFICACION

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

CONSERVACION

Mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C.
Proteger de la luz y la humedad.

PRESENTACION

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

"Fecha de revisión última....."