



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

NEVIRAPINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa).

Código ATC: J05AG01.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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

Actividad antivírica *in vitro*

Nevirapina obtuvo un valor de la mediana de concentración efectiva 50 (CE50) de 63 nM frente a un conjunto de aislados de VIH-1 del grupo M de los subtipos A, B, C, D, F, G y H y formas recombinantes circulantes (en inglés, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF replicadas en células renales embrionarias de la línea 293. En un grupo de 2.923 aislados clínicos de VIH-1, mayoritariamente del subtipo B, el valor medio de CE50 fue de 90nM. Se obtienen valores de EC50 similares al medir la actividad antivírica de Nevirapina en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos o líneas de células linfoblastoides.

En cultivos celulares, Nevirapina no tiene actividad antivírica frente a cepas del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

Nevirapina mostró *in vitro* una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 en combinación con efavirenz y aditiva al antagonismo del inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Nevirapina mostró una actividad anti VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de proteasa Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir y Tipranavir, y los nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTIs) Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Tenofovir y Zidovudina. La actividad anti VIH-1 de Nevirapina fue





antagonizada por el medicamento anti VHB Adefovir y el medicamento anti VHC Ribavirina *in vitro*.

Resistencia

En los cultivos celulares, aparecen aislados de VIH-1 con menor sensibilidad a Nevirapina (100-250 veces menor). El análisis genotípico mostró mutaciones en los genes Y181C y/o V106A del VIH-1 RT, dependiendo de la cepa de virus y la línea celular utilizada. El tiempo de aparición de resistencia a Nevirapina en el cultivo celular no se modificó cuando la selección incluyó Nevirapina en combinación con otros INNTIs.

3.2. Farmacocinética

Absorción:

Nevirapina se absorbe fácilmente (> 90%) después de la administración oral en voluntarios sanos y en adultos con infección por VIH-1. La biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos después de administración de una dosis única fue del $93 \pm 9\%$ (media \pm DE) para un comprimido de 50 mg y del $91 \pm 8\%$ para una solución oral. Las concentraciones pico en plasma de Nevirapina, de $2 \pm 0,4$ microgramos/mL ($7,5 \mu\text{M}$), se alcanzaron a las 4 horas después de una dosis única de 200 mg.

Con dosis múltiples, las concentraciones pico de Nevirapina parecieron aumentar linealmente dentro del rango de dosis de 200 hasta 400 mg/día. En pacientes que toman 200 mg de Nevirapina dos veces al día, en el estado de equilibrio la C_{max} es de 5,74 microgramos/mL (5,00-7,44) y la C_{min} de 3,73 microgramos/mL (3,20-5,08), con un área bajo la curva (AUC) de 109,0 h microgramos/mL (96,0-143,5). La eficacia a largo plazo parece ser más probable en pacientes cuyos niveles valle de Nevirapina exceden de 3,5 microgramos/mL.

Distribución:

Nevirapina es lipofílica y se encuentra esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Después de la administración intravenosa a adultos sanos, el volumen de distribución (V_{dss}) de Nevirapina fue de $1,21 \pm 0,09$ L/kg, sugiriendo una amplia distribución en el ser humano. Nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se detecta en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 60% en el intervalo de concentración en plasma de 1-10 microgramos/mL.

Las concentraciones de Nevirapina en líquido cefalorraquídeo humano ($n = 6$) fueron del 45% ($\pm 5\%$) de las concentraciones en plasma; esta proporción es aproximadamente igual a la fracción no ligada a proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación:

Los estudios *in vivo* realizados en el ser humano y los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano han demostrado que Nevirapina experimenta una





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

amplia biotransformación por metabolismo vía citocromo P450 (oxidativo) a diversos metabolitos hidroxilados.

Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que el metabolismo oxidativo de Nevirapina es mediado esencialmente por isozimas de citocromo P450 de la familia CYP3A, si bien es posible que otros isozimas jueguen un papel secundario. En un estudio de ajuste de peso/excreción realizado en ocho voluntarios sanos del sexo masculino, tratados hasta el estado estacionario con 200 mg de Nevirapina dos veces al día, seguidos de una dosis única de 50 mg de ¹⁴CNevirapina, se recuperó aproximadamente el $91,4 \pm 10,5\%$ de la dosis marcada radioactivamente, siendo la orina ($81,3 \pm 11,1\%$) la vía principal de excreción en comparación con las heces ($10,1 \pm 1,5\%$). Más del 80 % de la radioactividad en orina estaba constituida por conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados. Por consiguiente, el metabolismo por citocromo P450, la conjugación glucurónida y la excreción urinaria de metabolitos glucurónidos representan la vía principal de biotransformación y eliminación de Nevirapina en el ser humano. Solamente una pequeña fracción (<5%) de la radioactividad en orina (lo que representa <3% de la dosis total) correspondió al compuesto original; por lo tanto, la excreción renal juega un papel secundario en la eliminación del compuesto original.

Nevirapina ha demostrado ser un inductor de enzimas metabólicas citocromo P450 hepáticos. La farmacocinética de la autoinducción se caracteriza por un aumento de aproximadamente 1,5 a 2 veces del aclaramiento oral aparente de Nevirapina cuando al tratamiento con una dosis única siguen 2-4 semanas de tratamiento con 200-400 mg/día. Asimismo, la autoinducción determina un descenso correspondiente de la vida media de la fase terminal de Nevirapina en plasma desde aproximadamente 45 horas (dosis única) hasta aproximadamente 25-30 horas después de la dosificación múltiple con 200-400 mg/día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La farmacocinética de dosis única de Nevirapina ha sido comparada en 23 pacientes con insuficiencia renal leve ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ mL/min}$), moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) o grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$). El fallo renal (leve, moderado y grave) no produce un cambio significativo en la farmacocinética de Nevirapina. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que requerían diálisis mostraron una reducción del 43,5% en el AUC de Nevirapina después de un periodo de exposición de una semana. Hubo también acumulación de hidroximetabolitos de Nevirapina en plasma. Los resultados sugieren que el tratamiento suplementario con Nevirapina con una dosis adicional de 200 mg de Nevirapina después de cada





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

diálisis, ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de Nevirapina. Por otra parte los pacientes con $CL_{cr} \geq 20$ mL/min no requieren un ajuste de la dosis de Nevirapina.

Insuficiencia hepática:

En un estudio farmacocinético de dosis única de 200 mg de Nevirapina, en pacientes VIH negativos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase A, n = 6; Child-Pugh clase B, n = 4), se observó un aumento significativo del AUC de Nevirapina en un paciente con Child-Pugh clase B con ascitis, sugiriendo que los pacientes con empeoramiento de la función hepática y ascitis pueden presentar riesgo de acumular 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.

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

Población pediátrica

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 microgramos/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.





3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los observados en los ensayos clínicos, según los estudios convencionales sobre seguridad, farmacología, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de carcinogénesis, Nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones, relacionados con la fuerte actividad inductora de enzimas hepáticos de Nevirapina y no son debidos a un mecanismo de acción genotóxico. En estudios toxicológicos sobre reproducción, en ratas hubo evidencia de problemas de fertilidad.

4. INDICACIONES

Terapia combinada para el tratamiento de pacientes con HIV y SIDA.
Prevención de la transmisión de la madre al hijo en mujeres que no están bajo terapia antiretroviral en el momento del parto, en aquellas mujeres que no están bajo terapia antiretroviral en el momento del parto

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Terapia combinada para el tratamiento de pacientes con HIV y SIDA:

Niños: 120 - 200 mg/m²/día durante 14 días seguidos de 120 – 200 mg/m² dos veces al día por vía oral.

Adultos: 200 mg/día las dos primeras semanas, posteriormente 200 mg/BID.

Prevención de la transmisión del VIH de la madre al hijo:

Madre: Una dosis oral única de 200mg al inicio del trabajo del parto.

Recién nacido: Una dosis oral única de 2 mg/kg, 72 horas después del nacimiento.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis se recomienda una dosis adicional de 200 mg de Nevirapina después de cada tratamiento de diálisis. Los pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) \geq 20 mL/min no requieren ajuste de la dosis.





Insuficiencia hepática

Nevirapina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Los comprimidos de 200 mg de Nevirapina, siguiendo la pauta de dosificación anteriormente descrita, son adecuados para niños mayores, particularmente adolescentes, menores de 16 años, de peso superior a 50 kg o cuya superficie corporal sea superior a 1,25 m² según la fórmula de Mosteller. Para niños de este grupo de edad, de peso inferior a 50 kg o cuya superficie corporal sea inferior a 1,25 m², debe dosificarse según el peso o la superficie corporal.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Nevirapina es de un comprimido de 200 mg al día durante los primeros 14 días (es preciso seguir este periodo inicial, ya que se ha demostrado que reduce la frecuencia de exantema), seguido de un comprimido de 200 mg dos veces al día, en asociación con al menos dos agentes antirretrovirales adicionales.

Si se identifica que se ha olvidado una dosis dentro de las 8 horas posteriores a la hora programada, el paciente se debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible. Si se olvida una dosis y han pasado más de 8 horas, el paciente solamente se debe tomar la próxima dosis en su horario habitual.

Consideraciones para el control de la dosis

Los pacientes que presenten exantema durante el período inicial de 14 días con 200 mg/día, no deben aumentar su dosis de Nevirapina hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser estrechamente monitorizado. La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infra exposición y resistencia.

Los pacientes que interrumpan la administración de Nevirapina durante más de 7 días, deben reiniciar la pauta de dosificación recomendada durante el período inicial de dos semanas.

Por lo que respecta a la toxicidad que requiera la interrupción del tratamiento con Nevirapina.





Forma de administración

Se deben tomar los comprimidos con líquido y no se deben romper ni masticar. Nevirapina se puede tomar con o sin alimentos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Granulocitopenia.

Poco frecuentes: Anemia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal).

Poco frecuentes: Ictericia.

Raras: Hepatitis fulminante (que puede ser mortal).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema.

Poco frecuentes: Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica (que puede ser mortal), angioedema, urticaria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria).

Poco frecuentes: Frecuentes reacción anafiláctica.

Raras: Exantema medicamentoso con eosinofilia y sintomatología sistémica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Pirexia, fatiga.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Anomalías en las pruebas de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartatoaminotransferasa; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia).

Poco frecuentes: Disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial.

La experiencia post-comercialización ha demostrado que las reacciones adversas más graves son el síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, la hepatitis grave/insuficiencia hepática y exantema medicamentoso con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizada por exantema 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 período crítico que requiere una estrecha monitorización.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Nevirapina es un inductor del CYP3A y potencialmente del CYP2B6, produciendo una inducción máxima al cabo de 2-4 semanas de iniciar el tratamiento a dosis múltiple.

Los compuestos que utilizan esta vía metabólica pueden experimentar una disminución de sus concentraciones plasmáticas cuando se administran simultáneamente con Nevirapina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la eficacia terapéutica de los medicamentos metabolizados por P450 cuando se administren en asociación con Nevirapina.

Los alimentos, los antiácidos o los medicamentos formulados con un agente tamponador alcalino no influyen en la absorción de Nevirapina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se recomienda la administración conjunta de Efavirenz y Nevirapina, debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI sólo.

No se recomienda la administración conjunta de Atazanavir-Ritonavir con Nevirapina.

Se recomienda un aumento de la dosis de Lopinavir-Ritonavir hasta 533-133 mg (4 cápsulas) ó 500-125 mg (5 comprimidos con 100-25 mg cada uno) dos veces al día con las comidas, en combinación con Nevirapina. No se requiere ajuste de dosis de Nevirapina cuando se administra conjuntamente con Lopinavir.

En niños debe considerarse el aumento de la dosis de Lopinavir-Ritonavir hasta 300-75 mg/m² dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Nevirapina, especialmente en pacientes en los que se prevé una reducción de la sensibilidad a Lopinavir-Ritonavir.

Debido a que el metabolito activo 14- OH de la Claritromicina ha reducido la actividad frente al *Mycobacterium aviumintracellulare complex*, toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a Claritromicina, como Azitromicina cuando se usa en forma concomitante con Nevirapina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.

Rifabutina y Nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interpaciente, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a Rifabutina y pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por Rifabutina. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración conjunta.

No se recomienda administrar conjuntamente Rifampicina y Nevirapina. En el tratamiento de pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Nevirapina, se les puede prescribir Rifabutina en lugar de Rifampicina.

Debido al riesgo de mayor exposición a Nevirapina, se debe tener precaución si Fluconazol se administran simultáneamente con Nevirapina y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.

Debe considerarse un aumento de la dosis de Itraconazol cuando se administran conjuntamente con Nevirapina.

No se recomienda administrar conjuntamente Ketoconazol y Nevirapina.

Con el uso conjunto de Nevirapina y el medicamento antitrombótico Warfarina existe la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación.

Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Nevirapina. No se han establecido





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y la eficacia, a excepción de acetato de Medroxiprogesterona depot (MPA depot) en combinación con Nevirapina.

Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien un tratamiento con Nevirapina, deben ser monitorizados estrechamente, ya que puede aparecer síndrome de abstinencia, debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.

No deben administrarse conjuntamente hierba de San Juan y Nevirapina. Si el paciente ya está tomando la hierba de San Juan, deben comprobarse los niveles de Nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de Nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de hipérico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Nevirapina. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la hierba de San Juan.

Metabolitos de Nevirapina: los estudios en microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de Nevirapina no se vio afectada por la presencia de Dapsona, Rifabutina, Rifampicina y Trimetoprim/Sulfametoxazol. Ketoconazol y Eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de Nevirapina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No se debe utilizar Nevirapina como único antirretroviral activo, ya que la monoterapia con cualquier antirretroviral ha puesto de manifiesto que produce resistencia vírica.

En pacientes tratados con Nevirapina, se han producido reacciones cutáneas graves que suponen un riesgo para la vida, incluyendo casos fatales, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema, sintomatología general y afectación visceral. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante las primeras 18 semanas de tratamiento, también deben ser estrechamente monitorizados si se produce un exantema aislado.

Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en pacientes que presenten exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general (como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en cualquier paciente que presente reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por exantema con sintomatología general además de afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal).

La administración de Nevirapina por encima de la dosis recomendada puede incrementar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

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

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

Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas graves, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios durante el período inicial y un retraso prolongado entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. Las mujeres parecen tener más riesgo que los hombres de desarrollar exantema, tanto si reciben tratamiento conteniendo Nevirapina como si no.

Debe indicarse a los pacientes que una de las principales toxicidades de Nevirapina es el exantema y debe aconsejarseles que comuniquen de inmediato a su médico la aparición de cualquier exantema y que eviten el retraso entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. La mayoría de los casos de exantemas asociados a Nevirapina aparecen durante las primeras 6 semanas desde el inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe monitorizarse cuidadosamente la aparición de exantemas en los pacientes durante este periodo. Debe indicarse a los pacientes que si aparece algún tipo de exantema durante el periodo inicial de dos semanas no se procederá al aumento de dosis hasta que éste desaparezca. La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infra exposición y resistencia.

En pacientes tratados con Nevirapina se ha producido hepatotoxicidad grave y que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha. El riesgo de acontecimientos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa después de este periodo





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

y la monitorización debería continuarse a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento.

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

El aumento de los valores de SGOT o SGPT $\geq 2,5$ veces el LSN y/o co-infección por hepatitis B y/o C al inicio del tratamiento antirretroviral, se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas durante el tratamiento antirretroviral en general, incluyendo regímenes que contienen Nevirapina.

Con Nevirapina el riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y con recuentos de células CD4 elevados al inicio del tratamiento con Nevirapina en pacientes naïve. El riesgo de acontecimientos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados a exantema, es tres veces mayor en mujeres que en hombres (5,8% frente a 2,2%) y el riesgo de acontecimientos hepáticos sintomáticos es mayor en pacientes naïve de ambos géneros con ARN de VIH-1 detectable en plasma con recuentos de células CD4 elevados al iniciar el tratamiento con Nevirapina. En una revisión retrospectiva predominantemente de pacientes con carga viral plasmática de 50 copias/mL o más de ARN de VIH-1, el riesgo de reacciones adversas hepáticas sintomáticas era 12 veces mayor en mujeres con recuentos de células CD4 >250 células/mm³ que en mujeres con recuentos de células CD4 <250 células/mm³ (11,0% frente a 0,9%). Se observó mayor riesgo en hombres con ARN de VIH-1 detectable en plasma y recuentos de células CD4 >400 células/mm³ (6,3% frente a 1,2% en hombres con recuentos de células CD4 <400 células/mm³). Este mayor riesgo de toxicidad basada en los umbrales de recuento CD4 no se ha detectado en pacientes con carga viral plasmática indetectable (p.ej., <50 copias/mL).

Debe indicarse a los pacientes que las reacciones hepáticas constituyen la principal toxicidad de Nevirapina, requiriéndose una estrecha monitorización durante las primeras 18 semanas. Se les debe indicar que la aparición de cualquier síntoma que sugiera hepatitis, debe llevarles a interrumpir el tratamiento con Nevirapina y solicitar una evaluación médica inmediatamente, la cual debe incluir pruebas de la función hepática.

Antes de iniciar el tratamiento con Nevirapina y a intervalos adecuados durante el mismo, deben realizarse pruebas de bioquímica clínica, entre las que se incluyan pruebas de la función hepática.

Se han descrito anomalías de las pruebas de función hepática en el tratamiento con Nevirapina, algunas en las primeras semanas de tratamiento.

Se describen frecuentemente elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas que no constituyen necesariamente una contraindicación para usar Nevirapina. Debería realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

durante los 2 primeros meses de tratamiento, al tercer mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad. Si los valores de SGOT o SGPT $\geq 2,5$ veces el LSN antes o durante el tratamiento, se debe monitorizarse más frecuentemente las pruebas hepáticas, durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina no debe administrarse a pacientes con valores de SGOT o SGPT >5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de SGOT/SGPT se estabilicen <5 veces el LSN.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nevirapina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Nevirapina está contraindicado en pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh clase C). Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando Nevirapina se administre a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B). Los pacientes con hepatitis B o C crónica, disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa y tratados con antirretrovirales tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay indicios de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

La administración de Nevirapina no ha sido evaluada en un estudio específico sobre profilaxis post-exposición, especialmente en términos de duración de tratamiento y por tanto no se recomienda su uso.

El tratamiento combinado con Nevirapina no es un tratamiento curativo de los pacientes infectados por VIH-1; los pacientes pueden seguir sufriendo enfermedades asociadas a la infección avanzada por VIH-1, incluyendo infecciones oportunistas.

El tratamiento combinado con Nevirapina no ha demostrado eliminar el riesgo de transmisión del VIH-1 a terceros a través de contacto sexual o sangre contaminada.

En mujeres en tratamiento con Nevirapina, no deben utilizarse tratamientos hormonales de control de la natalidad a excepción del acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) como único método de anticoncepción, ya que Nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Por este motivo, y con el fin de reducir el riesgo de transmisión del VIH, se recomiendan los métodos anticonceptivos de barrera (por ej. preservativos). Además, cuando se utilice terapia hormonal postmenopáusica durante la administración de Nevirapina debe monitorizarse su efecto terapéutico.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el medicamento, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

En los ensayos clínicos, se ha relacionado la administración de Nevirapina con un aumento del colesterol HDL y una mejora global del ratio colesterol total/colesterol HDL. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo por falta de estudios específicos que evalúen la capacidad de Nevirapina para modificar el riesgo cardiovascular en pacientes infectados por VIH. La selección de los medicamentos antirretrovirales debe basarse principalmente en su eficacia antivírica.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, 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.

Síndrome de Reconstitución Inmune: cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

No hay estudios específicos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes de que durante el tratamiento con Nevirapina pueden experimentar reacciones adversas tales como fatiga. Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan fatiga, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas.

8.2. Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad con malformación fetal ni neonatal. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas gestantes no se detectó teratogenicidad observable. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe tener precaución cuando se prescriba Nevirapina a mujeres embarazadas. Se debe tener en cuenta en el momento de tomar una decisión médica que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 inferiores a 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/mL). No se dispone de suficiente evidencia para confirmar que la ausencia de un mayor riesgo observado al inicio del tratamiento con Nevirapina en mujeres pretratadas con carga viral indetectable (menos de 50 copias/mL de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ sea también aplicable a mujeres embarazadas. Todos los estudios aleatorizados excluyeron específicamente mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas fueron poco representadas en estudios de cohortes así como en metaanálisis.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos orales como único método de anticoncepción ya que Nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y aparece en la leche materna. Se recomienda que madres con infección por VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH y que interrumpan la lactancia si reciben tratamiento con Nevirapina. Se ha establecido que las madres infectadas





por VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Readministración a pacientes que hayan requerido una interrupción permanente por exantema grave, exantema acompañado de sintomatología general, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica debida a Nevirapina.

Pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh clase C) o con valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de SGOT/SGPT se estabilicen < 5 veces el LSN.

Readministración en pacientes que hayan presentado anteriormente valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN durante el tratamiento con Nevirapina y tuvieran una recurrencia de las anomalías de la función hepática durante la readministración de Nevirapina.

Los preparados a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han descrito casos de sobredosis con Nevirapina, a dosis entre 800 y 6.000 mg por día, durante un período de hasta 15 días. Los pacientes presentaron edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltraciones pulmonares, exantema, vértigo, vómitos, aumento de las transaminasas y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron al interrumpir la administración de Nevirapina.

Se ha notificado un caso de sobredosis masiva accidental en un recién nacido. La dosis ingerida fue 40 veces superior a la dosis recomendada de 2 mg/kg/día. Se observó una ligera neutropenia e hiperlactatemia que desapareció espontáneamente sin complicaciones clínicas al cabo de una semana. Un año después el desarrollo del niño permaneció normal.

10.2. Tratamiento

No se conoce un antídoto para la sobredosis de Nevirapina.

El tratamiento de la sobredosis de Nevirapina debe consistir en medidas de soporte generales incluyendo la monitorización de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida del principio activo se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido.

Como Nevirapina se une ampliamente a proteínas, es poco probable que la diálisis sea eficaz en la eliminación cuantitativa del principio activo.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

Se ha establecido que las madres infectadas por VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

