

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina NORMON 200 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:
Nevirapina (en forma anhidra) 200 mg

Excipiente con efecto conocido:

Nevirapina NORMON 200 mg: cada comprimido contiene 367 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco o casi blanco, alargados, biconvexos, con barra de rotura en una cara y serigrafiados.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nevirapina NORMON está indicado junto con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de cualquier edad infectados por VIH-1 (ver sección 4.4).

La mayor parte de la experiencia con nevirapina es en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. La selección del tratamiento posterior a Nevirapina NORMON debe basarse en la experiencia clínica y en los tests de resistencia (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Nevirapina NORMON debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Posología

Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Nevirapina NORMON es de un comprimido diario de 200 mg durante los primeros 14 días (es preciso seguir este período 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 manejo 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 NORMON hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser estrechamente monitorizado (ver sección 4.4). La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

Los pacientes que interrumpan la administración de Nevirapina NORMON 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 NORMON, ver sección 4.4.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis se recomienda una dosis adicional de 200 mg de Nevirapina NORMON después de cada tratamiento de diálisis. Los pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) ≥ 20 ml/min no requieren ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Nevirapina NORMON no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Nevirapina NORMON 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, hay disponible una forma de dosificación en suspensión oral, que puede dosificarse según el peso o la superficie corporal.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse con líquido y no deben ser triturados o masticados. Nevirapina NORMON se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Nevirapina NORMON no debe readministrarse 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.

Nevirapina NORMON no debe administrarse a pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh clase C) o con valores de SGOT o SGPT > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) antes del tratamiento hasta que los valores basales de SGOT/SGPT se estabilicen < 5 veces el LSN.

Nevirapina NORMON no debe readministrarse en pacientes que hayan presentado anteriormente valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN durante el tratamiento con Nevirapina NORMON y tuvieran una

recurrencia de las anomalías de la función hepática durante la readministración de Nevirapina NORMON, (ver sección 4.4).

Los preparados a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) no deben ser utilizados durante la administración de Nevirapina NORMON debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de la nevirapina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nevirapina NORMON sólo debe utilizarse en asociación con otros dos agentes antirretrovirales como mínimo (ver sección 5.1).

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

Las primeras 18 semanas de tratamiento con Nevirapina constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para revelar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves y que supongan un riesgo para la vida (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET)) y hepatitis grave/insuficiencia hepática. En las primeras 6 semanas de tratamiento existe el mayor riesgo de acontecimientos hepáticos y reacciones cutáneas. Sin embargo, el riesgo de que aparezca cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de este periodo y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. El riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y en pacientes con recuentos de células CD4 elevados ($>250 \text{ mm}^3$ en mujeres adultas y $>400 \text{ mm}^3$ en hombres adultos) al inicio del tratamiento con Nevirapina si el paciente tiene una carga viral plasmática detectable de ARN de VIH-1 – p. ej. Concentración ≥ 50 copias/ml - al inicio del tratamiento con Nevirapina. Debido a que se ha observado hepatotoxicidad grave y con amenaza para la vida en estudios controlados y no controlados predominantemente de pacientes con carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, no se debe iniciar el tratamiento con Nevirapina NORMON en mujeres adultas con recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm^3 o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores de 400 células/mm^3 , con ARN de VIH-1 detectable en plasma a menos que el beneficio supere el riesgo.

En algunos casos, el daño hepático ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Nevirapina y solicitar una evaluación médica inmediatamente. No debe reiniciarse el tratamiento con Nevirapina después de reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves (ver sección 4.3).

Debe respetarse estrictamente la pauta de dosificación, especialmente durante los 14 días del período inicial (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con nevirapina, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrosis 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. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados si se produce un exantema aislado.

Nevirapina NORMON 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 necrosis epidérmica tóxica. Nevirapina NORMON 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) ver sección 4.4.

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

Se ha observado rhabdomiólisis 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 de 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. 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 infraexposición y resistencia.

Todo paciente que presente exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general, tal como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares, dolores articulares o malestar general, debe interrumpir la medicación y solicitar una evaluación médica inmediatamente. En estos pacientes Nevirapina no debe reiniciarse.

Si los pacientes presentan un exantema sospechoso de estar asociado a Nevirapina, deberían realizarse pruebas de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a severos (SGOT o SGPT > 5 veces el LSN) debería interrumpirse permanentemente el tratamiento con Nevirapina.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema con sintomatología general, como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, Nevirapina debe interrumpirse permanentemente y no volver a administrarse (ver sección 4.3).

Reacciones hepáticas

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

Se ha observado rhabdomiólisis 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 naïve del sexo femenino y con recuentos de células CD4 elevados al inicio del tratamiento. 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.

Monitorización 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. Elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para la continuación del tratamiento.

Debería realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al 3^{er} 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, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente 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 (ver sección 4.3).

Los médicos y los pacientes deben estar alerta ante signos prodrómicos o hallazgos de hepatitis, tales como anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, hepatomegalia o dolor a la palpación hepática. Debe indicarse a los pacientes que soliciten rápidamente atención médica si esto se produce.

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

Si se produce hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia y hallazgos de laboratorio (tales como anomalías de las pruebas de función hepática moderadas o graves (excluyendo GGT)), Nevirapina debe interrumpirse permanentemente y no volver a administrarse. Nevirapina no debe ser readministrado a pacientes que hayan requerido una interrupción permanente, por hepatitis clínica debida a la nevirapina.

Hepatopatía

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, ver sección 4.3). 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 y tratados con tratamiento antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estas especialidades farmacéuticas.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Otras advertencias

Profilaxis post-exposición: En individuos no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de nevirapina como profilaxis post-exposición, un uso no autorizado, se ha descrito hepatotoxicidad grave, incluyendo casos de fallo hepático que requirieron trasplante. 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 la 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.

La terapia antirretroviral combinada 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 nucleósidos. 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 (ver sección 4.8).

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.

Osteonecrosis: 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 una terapia antirretroviral combinada 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 neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la

aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina (ver también sección 4.5).

La granulocitopenia se asocia comúnmente con zidovudina. Por tanto, los pacientes que reciben nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y los pacientes que reciben dosis más altas de zidovudina o los pacientes con reserva pobre de médula ósea, especialmente aquellos con infección por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente los parámetros hematológicos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nevirapina es un inductor del CYP3A y potencialmente del CYP2B6, produciendo una inducción máxima al cabo de 2-4 semanas de iniciar la terapia 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.

Los datos de interacciones se presentan como el valor de la media geométrica con un intervalo de confianza del 90% (IC 90%) cuando estos datos están disponibles. ND = No determinado, ↑ = Aumento, ↓ = Disminución, ↔ = Sin efecto.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Lamivudina 150 mg dos veces al día	No hay cambios en el aclaramiento aparente ni en el volumen de distribución de lamivudina, lo que sugiere que nevirapina no ejerce efecto de inducción sobre el aclaramiento de lamivudina.	Lamivudina y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Estavudina 30/40 mg dos veces al día	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: en comparación	Estavudina y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

	con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados.	
Tenofovir 300 mg cada día	Los niveles plasmáticos de tenofovir permanecen inalterados cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la administración conjunta de tenofovir.	Tenofovir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Zidovudina 100-200 mg tres veces al día	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: zidovudina no tuvo efecto en su farmacocinética.	Zidovudina y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. La granulocitopenia se asocia comúnmente con zidovudina. Por tanto, los pacientes que reciben nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y los pacientes que reciben dosis más altas de zidovudina o los pacientes con reserva pobre de médula ósea, especialmente aquellos con infección por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente los parámetros hematológicos.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg cada día	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	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.
<i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cada día 400/100 mg cada día	<u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparado con 300/100 mg	No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con nevirapina.

	<p>sin nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina Cmin ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
<p>Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día</p>	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	<p>Darunavir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p>
<p>Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día,</p>	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	<p>No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y nevirapina si fosamprenavir no se administra conjuntamente con ritonavir.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día</p>	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	<p>Fosamprenavir/ritonavir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg dos veces al día</p>	<p><u>Pacientes:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	<p>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.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (solución oral)</p>	<p><u>Pacientes pediátricos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-</p>	<p>En niños debe considerarse el aumento de la dosis de</p>

<p>300/75 mg/m² dos veces al día</p>	<p>1,09) Lopinavir C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C_{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	<p>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.</p>
<p>Nelfinavir 750 mg tres veces al día</p>	<p>Nelfinavir AUC ↔ 1,06 (0,78-1,14) C_{min} ↔ 0,68 (0,50-1,5) C_{max} ↔ 1,06 (0,92-1,22) Metabolito M8 de nelfinavir: AUC ↓ 0,38 (0,30-0,47) C_{min} ↓ 0,34 (0,26-0,45) C_{max} ↓ 0,41 (0,32-0,52) Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados.</p>	<p>Nelfinavir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p>
<p>Ritonavir 600 mg dos veces al día</p>	<p>Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.</p>	<p>Ritonavir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p>
<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.</p>	<p>Saquinavir/ritonavir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día</p>	<p>No se ha realizado ningún ensayo específico de interacciones fármaco-fármaco. Los escasos datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución clínicamente no significativa del 20 % de la C_{min} del TPV.</p>	<p>Tipranavir y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p>
<p><i>Inhibidores de fusión</i></p>		
<p>Enfuvirtida</p>	<p>En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente</p>	<p>Enfuvirtida y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de</p>

	significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	dosis.
Maraviroc 300 mg cada día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones.	Raltegravir y Nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina Cmin ↑ 1,28 Nevirapina Cmax ↑ 1,24 comparado con controles históricos.	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.
Rifabutina 150 ó 300 mg cada día	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Se notificó un aumento clínicamente no relevante del	No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y nevirapina. Rifabutina y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interindividual, 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.

	aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.	
Rifampicina 600 mg cada día	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina Cmin ND Rifampicina Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina Cmin ↓ 0,32 Nevirapina Cmax ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y nevirapina (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga nevirapina, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg cada día	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposición: ↑ 100 % en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.	Debido al riesgo de mayor exposición a nevirapina, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.
Itraconazol 200 mg cada día	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol Cmin ↓ 0,13 Itraconazol Cmax ↓ 0,62 Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.
Ketoconazol 400 mg cada día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol Cmin ND Ketoconazol Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y nevirapina.
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina Cmin ↑ 1,07	Cimetidina y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación al	Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación.

utilizarse simultáneamente.		
ANTICONCEPTIVOS		
Acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses	MPA depot AUC ↔ MPA depot Cmin ↔ MPA depot Cmax ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina Cmax ↑ 1,20	La administración conjunta con nevirapina no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA depot. MPA depot y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE Cmin ND EE Cmax ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con nevirapina (ver sección 4.4). No se han establecido las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y la eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) en combinación con nevirapina.
Noretindrona (NET) 1,0 mg cada día	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET Cmin ND NET Cmax ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
DROGAS DE ABUSO		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona Cmin ND Metadona Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con nevirapina, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico o Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a la inducción de enzimas del metabolismo del medicamento y/o proteínas de transporte producida por el Hipérico.	No deben administrarse conjuntamente preparaciones a base de hierbas medicinales que contengan Hipérico y nevirapina (ver sección 4.3). Si el paciente ya está tomando Hipérico, 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 Hipérico.

Otra información:

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. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos orales como único método de anticoncepción ya que nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas en estado de gestación no se detectó teratogenicidad observable (ver sección 5.3). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe tenerse precaución cuando se prescriba Nevirapina NORMON a mujeres embarazadas (ver sección 4.4). 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 superiores a 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml) (ver sección 4.4). 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.

Lactancia

La 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 NORMON.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad para la reproducción, se observó una fertilidad disminuida en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 NORMON 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.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con nevirapina descritas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron exantema, reacciones alérgicas, hepatitis, anomalías en las pruebas de función hepática, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, fiebre, cefalea y mialgia.

La experiencia post-comercialización ha demostrado que las reacciones adversas más graves son el síndrome de Stevens-Johnson/la 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 (ver sección 4.4).

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas, las cuales pueden relacionarse causalmente con la administración de nevirapina. Las frecuencias estimadas se basan en la extrapolación de datos de ensayos clínicos de reacciones que se considera están relacionadas con el tratamiento con nevirapina.

Las frecuencias se han definido utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

ORGANO / SISTEMA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras / Casos aislados ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	granulocitopenia*	anemia	---	---	---
Trastornos del sistema inmunológico	---	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria)	anafilaxia**	exantema medicamentoso con eosinofilia y sintomatología sistémica	---	---
Trastornos del sistema nervioso	---	cefalea	---	---	---	---
Trastornos gastrointestinales	---	náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea	---	---	---	---
Trastornos hepatobiliares	---	hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,9%)	ictericia	hepatitis fulminante (que puede ser mortal)	---	---
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema (12,5%)		síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica	---	---	---

			tóxica (que puede ser mortal) (0,2%), angioedema, urticaria			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	artralgia, mialgia	---	---	---	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	---	pirexia, fatiga	---	---	---	---
Exploraciones complementarias	---	Anomalías en las pruebas de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia)	disminución del fósforo en sangre***, aumento de la presión arterial***		---	---

*En el estudio 1100.1090, del cual se obtuvieron la mayoría de reacciones adversas relacionadas (n=28), los pacientes con placebo presentaron una mayor incidencia de episodios de granulocitopenia (3,3%) que los pacientes con nevirapina (2,5%).

** Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia posterior a la comercialización pero no se observó en ensayos clínicos controlados aleatorizados. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a nevirapina en ensayos clínicos controlados aleatorizados (n=2.718).

*** Esta reacción adversa se observó en ensayos clínicos con coadministración de tenofovir/emtricitabina.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).

Se han descrito también las siguientes reacciones cuando nevirapina se ha utilizado en asociación con otros agentes antirretrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estas reacciones se asocian generalmente con otros agentes antirretrovirales y pueden producirse cuando nevirapina se utiliza en asociación con otros agentes; sin embargo, es improbable que estas reacciones sean debidas al tratamiento con nevirapina. Rara vez se han registrado síndromes hepatorrenales.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Piel y tejidos subcutáneos

La toxicidad clínica más frecuente de nevirapina es el exantema, con la aparición de exantema atribuible a nevirapina en el 12,5 % de los pacientes con regímenes combinados en estudios controlados.

Por lo general, los exantemas son de leves a moderados, erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares, con o sin prurito, localizados en el tronco, cara y extremidades. Se ha descrito hipersensibilidad (reacción anafiláctica, angioedema y urticaria). Los exantemas se producen en forma aislada o en el contexto de exantema medicamentoso con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizada por exantema asociado a sintomatología general, como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal.

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen riesgo para la vida en pacientes tratados con nevirapina, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET). Se han descrito casos fatales de SSJ, NET y exantema medicamentoso con eosinofilia y sintomatología sistémica. La mayoría de los exantemas graves se produjeron durante las primeras 6 semanas de tratamiento y algunos necesitaron hospitalización, precisando un paciente intervención quirúrgica (ver sección 4.4).

Hepatobiliares

Las anomalías observadas con mayor frecuencia en las pruebas de laboratorio fueron elevaciones en las pruebas de la función hepática (PFHs), incluyendo SGPT, SGOT, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de GGT son las más frecuentes. Se han descrito casos de ictericia. En pacientes tratados con nevirapina se han producido casos de hepatitis (hepatotoxicidad grave y que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal). El mejor indicio de un acontecimiento hepático grave, fue una elevación de las pruebas de función hepática basales. Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un período crítico que requiere una monitorización estrecha (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En base a la experiencia en un ensayo clínico de 361 pacientes pediátricos la mayoría de los cuales recibió un tratamiento combinado con ZDV y/o ddI, las reacciones adversas relacionadas con nevirapina descritas

con mayor frecuencia fueron similares a las observadas en adultos. La granulocitopenia se presentó más frecuentemente en niños. En un ensayo clínico abierto (ACTG 180) la granulocitopenia considerada como relacionada con el medicamento se presentó en 5/37 pacientes (13,5%). En ACTG 245, un ensayo doble ciego controlado con placebo, la frecuencia de granulocitopenia grave relacionada con el medicamento fue de 5/305 (1,6%). En esta población se han descrito casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Stevens-Johnson/transición a necrosis epidérmica tóxica.

4.9. Sobredosis

No se conoce un antídoto para la sobredosificación de nevirapina. Se han descrito casos de sobredosificación con nevirapina, a dosis entre 800 y 6.000 mg por día, durante un período de hasta 15 días. Los pacientes presentaron edema, eritema nudoso, 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.

Población pediátrica

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs), código ATC: J05AG01.

Mecanismo de acción

La nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 (INNTI). La nevirapina es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa de VIH-1 pero no tiene un efecto inhibitorio biológicamente significativo sobre la transcriptasa inversa de VIH-2 ni sobre las ADN polimerasas eucariotas α , β , γ 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, la 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 (ver sección 4.5) 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 la nevirapina (100-250 veces menor). El análisis genotípico mostró mutaciones en los genes Y181C y 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.

Los cambios fenotípicos y genotípicos en los aislados de VIH-1 obtenidos de pacientes naïve (sin tratamiento previo) en tratamiento con nevirapina (n=24) o nevirapina y ZDV (n=14) se monitorizaron en los ensayos de Fase I/II a lo largo de 1-≥12 semanas. Después de 1 semana de monoterapia con nevirapina en cultivos celulares, los aislados de 3/3 pacientes habían disminuido su sensibilidad a nevirapina. Una o más de las mutaciones de la transcriptasa inversa que produjeron sustituciones de aminoácidos K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C y G190A fueron detectadas en aislados de VIH-1 de algunos pacientes tan pronto como después de dos semanas de tratamiento. Alrededor de las 8 semanas de tratamiento con nevirapina en monoterapia, el 100% de los pacientes estudiados (n=24) presentó aislados de VIH-1 con una disminución de >100 veces de sensibilidad a nevirapina en cultivo celular en comparación con los valores de referencia y presentaban una o más mutaciones de la transcriptasa inversa relacionadas con la resistencia a nevirapina. 19 de estos pacientes (80%) presentaban aislados con sustituciones en Y181C, con independencia de la dosis.

El análisis genotípico de los aislados obtenidos de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo no respondedores (n=71) al tratamiento con nevirapina una vez al día (n=25) o dos veces al día (n=46) en combinación con lamivudina y estavudina durante 48 semanas, demostró que los aislados de 8/25 y 23/46 pacientes respectivamente, contenían una o más de las siguientes sustituciones relacionadas con la resistencia a INNTIs: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L y M230L.

Resistencia cruzada

En estudios *in vitro*, se ha observado una rápida aparición de aislados de VIH que presentan resistencia cruzada a los INNTIs. Se prevé resistencia cruzada a delavirdina y efavirenz tras el fracaso virológico con nevirapina. En función de los resultados de los análisis de resistencia, puede utilizarse posteriormente una pauta que contenga etravirina. No es probable que se produzcan resistencias cruzadas entre nevirapina e inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de integrasa de VIH o bien inhibidores de fusión de VIH porque los enzimas diana implicados son diferentes. Asimismo, la posibilidad de resistencia cruzada entre nevirapina e INTIs es baja porque las moléculas tienen distintos sitios de unión en la transcriptasa inversa.

Resultados clínicos

Nevirapina ha sido evaluado tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes tratados.

Estudios en pacientes naïve (sin tratamiento previo)

Estudio 2NN

El estudio doble no nucleósido 2NN fue un estudio aleatorio, abierto, multicéntrico y prospectivo comparando los INNTIs nevirapina, efavirenz y ambos medicamentos administrados conjuntamente.

1.216 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, con niveles plasmáticos basales de ARN-VIH-1 >5.000 copias/ml, fueron asignados a alguno de los siguientes tratamientos: 400 mg de nevirapina una vez al día; 200 mg de nevirapina dos veces al día; 600 mg de efavirenz una vez al día o nevirapina (400 mg) y efavirenz (800 mg) una vez al día, con estavudina y lamivudina durante 48 semanas.

La variable primaria, el fracaso terapéutico, se definió como una disminución menor de 1 log₁₀ del ARN-

VIH-1 plasmático en las primeras 12 semanas, o dos medidas consecutivas de más de 50 copias/ml desde la semana 24 en adelante, o progresión de la enfermedad (nuevo acontecimiento clase C según los Centros para la prevención y el control de enfermedades o muerte) o un cambio del tratamiento establecido.

El promedio de edad fue de 34 años y aproximadamente el 64% de los pacientes eran varones, el recuento medio de células CD4 en los grupos de tratamiento con nevirapina dos veces al día y efavirenz fue de 170 y 190 células por mm³, respectivamente. No hubo diferencias significativas en las características demográficas ni en los valores basales entre los grupos de tratamiento.

La principal comparación de eficacia predeterminada fue entre nevirapina dos veces al día y los grupos de tratamiento con efavirenz. Los detalles de la comparación de eficacia se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1: Número de pacientes con fracaso terapéutico, componentes del fracaso terapéutico y número de pacientes con concentración plasmática de ARN-VIH < 50 c/ml en la semana 48 (Análisis por intención de tratar (ITT)).

	Nevirapina 200 mg dos veces al día (n = 387)	Efavirenz 600 mg una vez al día (n = 400)
Fracaso terapéutico en la semana 48 o anterior % (CI 95%)	43,7% (38,7-48,8)	37,8% (33,0-42,7)
Componentes del fracaso (%)		
Viroológico	18,9%	15,3%
Progresión	2,8%	2,5%
Cambio de tratamiento	22,0%	20,0%
Cambio permanente de INNTI (n)	61	51
Interrupción temporal del INNTI (n)	13	8
Medicamentos antirretrovirales adicionales (n)	1	1
Cambio no permitido de INNTI (n)	1	1
Tratamiento antirretroviral nunca iniciado* (n)	9	19
Concentración plasmática de ARN-VIH-1 <50 c/mL a las 48 semanas, % (CI 95%)	65,4% (60,4-70,1)	70,0% (65,2-74,5)

Aunque globalmente el fracaso terapéutico en el grupo de efavirenz fue numéricamente inferior que en los grupos de nevirapina en monoterapia, los hallazgos de este estudio no demuestran que efavirenz sea superior a nevirapina dos veces al día en términos de fracaso terapéutico. Sin embargo, la equivalencia dentro de los límites del 10% de estos grupos de tratamiento no se demostró, a pesar de que el estudio era estadísticamente adecuado para realizar este análisis. La pauta de tratamiento de nevirapina dos veces al día y la pauta de efavirenz no fueron significativamente distintas en términos de eficacia medida como la incidencia de fracaso terapéutico ($p=0,091$). Tampoco hubo diferencia significativa entre los tratamientos con nevirapina dos veces al día y con efavirenz en relación con cualquiera de los componentes de fracaso terapéutico incluyendo fracaso virológico.

La administración concomitante de nevirapina (400 mg) y efavirenz (800 mg) se relacionó tanto con una mayor frecuencia de efectos adversos clínicos como con mayor tasa de fracaso terapéutico (53,1%). Debido a que la administración de nevirapina junto con efavirenz no resultó en una eficacia adicional y causó más efectos adversos que cada medicamento por separado, no se recomienda esta pauta de tratamiento.

El 20 % de los pacientes a los que se asignó el tratamiento de nevirapina dos veces al día y el 18 % de los pacientes a los que se asignó efavirenz tuvieron un efecto adverso clínico de al menos grado 3 ó 4.

La hepatitis clínica notificada como efecto adverso clínico se produjo en 10 (2,6 %) y 2 (0,5 %) pacientes en los grupos de nevirapina dos veces al día y efavirenz respectivamente. El porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad hepática de, al menos, grado 3 ó 4 de fue de 8,3 % para el tratamiento con nevirapina dos veces al día y 4,5 % para efavirenz. De los pacientes con toxicidad de laboratorio asociada al hígado de grado 3 ó 4 los porcentajes de coinfecciones con el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C fueron de 6,7 % y 20,0 % en el grupo de nevirapina dos veces al día, 5,6 % y 11,1 % en grupo de efavirenz.

Estudio de seguimiento de tres años 2NN

Este es un estudio retrospectivo multicéntrico que compara los 3 años de eficacia antivírica de nevirapina y efavirenz en combinación con estavudina y lamivudina en pacientes 2NN desde la semana 49 a la semana 144. Se solicitó la participación en este estudio de aquellos pacientes que participaron en el estudio 2NN, que estaban en seguimiento activo la semana 48 cuando el estudio se cerró y que todavía estaban siendo tratados en el ensayo clínico.

Tanto las variables principales del ensayo (porcentaje de pacientes con fracaso terapéutico) como las variables secundarias y el tratamiento de base fueron similares al estudio 2NN original.

La tabla 2 muestra los principales resultados de eficacia de este ensayo.

Tabla 2: Número de pacientes con fracaso terapéutico, componentes del fracaso terapéutico y número de pacientes con concentraciones plasmáticas de ARN-VIH < 400 copias/ml entre la semana 49 y 144 (análisis por intención de tratar).

	Nevirapina 200 mg dos veces al día (n = 224)	Efavirenz 600 mg una vez al día (n = 223)
Fracaso terapéutico (%)	35,7	35,0
Fracaso virológico (>400 c/ml) (%)	5,8	4,9
pVL <400 c/ml en la semana 144 (%)	87,2	87,4
Aumento CD4 (células/mm ³)	+135	+130
Progresión enfermedad / muerte (%)	5,8	6,3

En este ensayo se documentó una respuesta duradera a nevirapina durante al menos tres años. Se demostró equivalencia dentro de un rango del 10% entre 200 mg de nevirapina dos veces al día y efavirenz respecto al fracaso terapéutico. Ni la variable principal ($p = 0,92$) ni la secundaria, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos con efavirenz y 200 mg de nevirapina dos veces al día.

Estudios en pacientes previamente tratados

Estudio NEFA

El estudio NEFA es un ensayo clínico controlado, prospectivo y aleatorio que evaluó opciones de tratamiento en pacientes que cambiaban de una pauta basada en un inhibidor de proteasa (IP) con carga indetectable a una pauta de tratamiento con nevirapina, efavirenz o abacavir. El estudio asignó de manera aleatoria a 460 adultos en tratamiento con dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa y al menos un IP y cuyos niveles plasmáticos de ARN-VIH-1 habían sido inferiores a 200 c/ml durante al menos los seis meses anteriores, a cambiar del IP a nevirapina (155 pacientes), efavirenz (156) o abacavir (149). La variable principal del estudio fue la muerte, la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o aumento de los niveles de ARN VIH-1 a 200 copias por mililitro o superior. Los principales resultados referentes a la variable principal se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Resultado del tratamiento 12 meses después del cambio desde un tratamiento basado en IP

	Nevirapina (n=155)	Efavirenz (n=156)	Abacavir (n=149)
Muerte	Número de pacientes		
Progresión a SIDA	1	2	1
Fracaso virológico	14	7	16
Durante el tratamiento con medicación del estudio	8	5	16
Después del cambio de la medicación del estudio	6	2	0
Pérdidas de seguimiento	3	6	8
Medicación del estudio cambiada sin fracaso virológico	20	29	9
Respuesta; todavía en tratamiento con la medicación de estudio a los 12 meses	117	112	113

A los 12 meses, las estimaciones Kaplan-Meier de la posibilidad de alcanzar la variable fueron del 10% en el grupo de nevirapina, 6% en el grupo de efavirenz y 13% en el grupo abacavir ($P=0,10$ según el análisis por intención de tratar).

La incidencia global de efectos adversos fue significativamente menor (61 pacientes o 41%) en el grupo de abacavir en comparación con el grupo de nevirapina (83 pacientes o 54%) o el grupo de efavirenz (89 pacientes o 57%). Asimismo, interrumpieron la medicación del estudio debido a efectos adversos un número de pacientes significativamente menor en el grupo de abacavir (9 pacientes o 6%) que en el grupo de nevirapina (26 pacientes o 17%) o en el grupo de efavirenz (27 pacientes o 17%), ver la tabla siguiente.

Número de pacientes que tuvieron uno o más efectos adversos*

Efectos adversos	Nevirapina (N=155)			Efavirenz (N=156)			Abacavir (N=149)		
	Cualquier efecto adverso	Efecto adverso de grado 3 ó 4	Efecto adverso que conlleva interrupción del tratamiento	Cualquier efecto adverso	Efecto adverso de grado 3 ó 4	Efecto adverso que conlleva interrupción del tratamiento	Cualquier efecto adverso	Efecto adverso de grado 3 ó 4	Efecto adverso que conlleva interrupción del tratamiento
Número de pacientes (porcentaje)									
Clínicos									
- Neuro-psiquiátrico	11	6	6	48	22	19	14	1	0
- Cutáneo	20	13	12	11	3	3	7	0	0
- Gastrointestinal	6	2	0	8	4	4	12	2	1
- Sistémico**	7	1	1	5	2	0	10	8	8
- Otros	25	8	1	11	5	1	12	3	0
Laboratorio									
- Niveles de aminotransferasa elevados	12	6	4	4	1	0	5	1	0
- Hiper-glucemia	2	2	2	2	2	0	1	1	0
Total	83 (54)***	38	26 (17)****	89 (57)** *	39	27 (17)*** *	61 (41)** *	16	9 (6)****

* Un efecto adverso de grado 3 se definió como grave y un efecto adverso de grado 4 como potencialmente mortal

* Efectos adversos sistémicos incluyeron reacciones de hipersensibilidad

*** P=0,02 por el test chi-square

**** P=0,01 por el test chi-square

Transmisión perinatal

El estudio HIVNET 012 llevado a cabo en Kampala (Uganda) evaluó la eficacia de nevirapina para prevenir la transmisión vertical de la infección por VIH-1. Las madres recibieron solamente tratamiento antirretroviral en estudio durante estos ensayos clínicos. Se aleatorizaron pares madre-recién nacido para la administración de nevirapina por vía oral (madre: 200 mg al principio del parto; recién nacido: 2 mg/kg durante las 72 horas posteriores al nacimiento) o un tratamiento ultracorto de zidovudina por vía oral (madre: 600 mg al principio del parto y 300 mg cada 3 horas hasta que éste finaliza; recién nacido: 4 mg/kg dos veces al día durante 7 días). Las tasas de infección por VIH-1 acumuladas en el recién nacido a las 14 - 16 semanas fueron del 13,1% (n = 310) en el grupo de nevirapina, frente al 25, 1% (n = 308) en el grupo de tratamiento ultracorto de la zidovudina (p = 0.00063).

Se realizó un estudio en el que niños de madres infectadas por VIH recibieron o bien placebo o bien dosis únicas de nevirapina. 30 niños infectados por VIH, 15 de los cuales habían recibido placebo y otros 15

habían recibido nevirapina, fueron tratados posteriormente con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Después de 6 meses de tratamiento con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, el fracaso virológico se produjo significativamente en más niños que, anteriormente, habían recibido una dosis única de nevirapina previamente (10 de 15) que en los niños que habían recibido placebo (1 de 15). Esto indica que, en los niños que fueron tratados con dosis únicas de nevirapina en monoterapia para prevenir la transmisión del VIH-1 de la madre al niño, posteriormente, la eficacia de nevirapina como parte de una terapia de combinación puede verse disminuida.

En un estudio en el que mujeres que habían recibido una dosis única de nevirapina para prevenir la transmisión de la madre al niño fueron posteriormente tratadas con nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, 29 de 123 o el 24 % presentaron fracaso virológico y 5 (38 %) de 13 mujeres con VIH-1 en que se detectó resistencia basal a nevirapina presentaron fracaso virológico. Esto indica que en mujeres previamente tratadas con dosis únicas de nevirapina en monoterapia para la prevención de la transmisión del VIH-1 de la madre al niño, la eficacia de nevirapina como parte de una terapia de combinación que las mujeres reciben puede verse disminuida.

Un ensayo clínico ciego, randomizado, en mujeres que ya tomaban tratamiento antirretroviral durante el embarazo (PACTG 316) no demostró una reducción adicional de la transmisión vertical del VIH-1 cuando se administró una dosis única de nevirapina a la madre y al recién nacido, durante el parto y después del nacimiento, respectivamente. Los índices de transmisión VIH-1 fueron similarmente bajos en ambos grupos de tratamiento (1,3% en el grupo de nevirapina, 1,4% en el grupo del placebo). La transmisión vertical ni disminuyó en mujeres con ARN VIH-1 por debajo del límite de cuantificación ni en mujeres con ARN VIH-1 por encima del límite de cuantificación antes del parto.

De las 95 mujeres que recibieron nevirapina intra-parto, un 15% desarrollaron mutaciones de resistencia a la nevirapina a las 6 semanas después del parto.

No se ha establecido la relevancia clínica de estos datos en la población europea. Además, en el caso de que nevirapina se utilice en dosis únicas para prevenir la transmisión vertical de la infección por VIH-1, no puede excluirse el riesgo de hepatotoxicidad en la madre y en el niño.

Población pediátrica

Los resultados del análisis del estudio de 48 semanas de Sudáfrica BI 100.1368, confirmaron que las dosis de nevirapina de los grupos de 4/7 mg/kg y 150 mg/m² fueron bien toleradas y efectivas en el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo. En la semana 48 se observó, en ambos grupos de dosis, una marcada mejoría del porcentaje de células CD4+. Las dos pautas de dosificación fueron también efectivas en la reducción de la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observaron resultados inesperados en relación con la seguridad en ningún grupo de dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los comprimidos y la suspensión oral de nevirapina han demostrado ser comparables en cuanto a su biodisponibilidad e intercambiables a dosis de hasta 200 mg.

Absorción

La 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. Después de dosis múltiples, las concentraciones pico de nevirapina parecieron aumentar linealmente dentro del rango de dosis de 200 hasta 400 mg/día. Los datos bibliográficos de 20 pacientes infectados por VIH sugieren que 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). Otros datos publicados soportan estas conclusiones. La eficacia a largo plazo parece ser más probable en pacientes cuyos niveles valle de nevirapina exceden de 3,5 microgramos/ml.

Distribución

La 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 la nevirapina fue de $1,21 \pm 0,09$ l/kg, sugiriendo una amplia distribución en el ser humano. La 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 la nevirapina experimenta una 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 la 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 de equilibrio con 200 mg de nevirapina dos veces al día, seguidos de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -nevirapina, 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. La 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 la 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 la 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 ($50 \leq CL_{Cr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq CL_{Cr} < 50$ ml/min) o grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($CL_{Cr} > 80$ 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 una dosis adicional de 200 mg de nevirapina después de cada 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: Se realizó un estudio en el estado de equilibrio en el que se compararon 46 pacientes con fibrosis hepática leve ($n = 17$; índice de Ishak 1-2), moderada ($n = 20$; índice de Ishak 3-4) o grave ($n = 9$; índice de Ishak 5-6, Child-Pugh clase A en 8 pacientes, ya que en un paciente la puntuación Child-Pugh no fue aplicable) como medida de insuficiencia hepática.

Los pacientes en estudio recibían un tratamiento antirretroviral consistente en 200 mg de nevirapina administrado dos veces al día durante al menos 6 semanas antes del muestreo farmacocinético, con una duración media del tratamiento de 3,4 años. En este estudio, no se observaron alteraciones ni en la disponibilidad farmacocinética de dosis múltiples de nevirapina ni en los cinco metabolitos oxidativos.

Sin embargo, aproximadamente un 15% de estos pacientes con fibrosis hepática tenían concentraciones mínimas de nevirapina por encima de 9.000 ng/ml (2 veces la concentración mínima habitual). En los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse cuidadosamente los signos de intoxicación inducida por fármacos.

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 (ver sección 4.4).

En el estudio multinacional 2NN, se realizó un subestudio farmacocinético en una población de 1.077 pacientes de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina un 13,8% inferior al observado en los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece modificarse con la edad (rango 19-68 años) o raza (negros, hispanos o caucásicos). Nevirapina NORMON no ha sido investigado específicamente en pacientes de edad superior a 65 años.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de nevirapina provienen de dos fuentes principales: un ensayo clínico pediátrico de 48 semanas en Sudáfrica (BI 1100.1368) incluyendo 123 pacientes VIH-1 positivos, sin tratamiento antirretroviral previo, de edades comprendidas entre los 3 meses y los 16 años; y un análisis consolidado de cinco protocolos del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), que incluye 495 pacientes con edades comprendidas entre los 14 días y los 19 años.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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, la nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Estos hallazgos están, mayoritariamente, relacionados con la fuerte actividad inductora de enzimas hepáticas de la nevirapina y no son debidos a un mecanismo de acción genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Povidona
Almidón glicolato de sodio

Sílice coloidal
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blister de PVC/Aluminio. Se presentan en envases de 60 ó 120 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>