

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de nevirapina (en forma anhidra).

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 168 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, ovalados y biconvexos. Una cara está troquelada con una "N", una ranura y "200". La cara opuesta está troquelada con una ranura. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nevirapina Teva está indicado junto con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de cualquier edad infectados por VIH-1 (ver sección 4.2).

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 debe basarse en la experiencia clínica y en los tests de resistencia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Nevirapina Teva 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 Teva 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.

Para pacientes que no son capaces de tragar comprimidos o aquellos que pesan menos de 50 kg o aquellos cuya superficie de área corporal está por debajo de 1,25 m² según la fórmula de Mosteller, están disponibles otras formulaciones orales que contienen nevirapina y se deben utilizar en caso necesario.

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 Teva 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 durante más de 7 días, deben reiniciar la pauta de dosificación recomendada durante el período inicial de dos semanas.

Hay toxicidades que requieren la interrupción del tratamiento con Nevirapina Teva (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Los comprimidos de 200 mg de Nevirapina Teva, 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.

Método de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

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 establezcan < 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, (ver sección 4.4).

Administración concomitante con preparados a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) 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 Teva sólo debe utilizarse en asociación con otros dos agentes antirretrovirales como mínimo (ver sección 5.1).

Nevirapina Teva 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 reacciones hepáticas y 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 mm³ en mujeres adultas y >400 mm³ en hombres adultos) al inicio del tratamiento con Nevirapina Teva 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 debe iniciarse el tratamiento con nevirapina en mujeres adultas con recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores de 400 células/mm³, 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 dosis, 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 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 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 Teva 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 necrosis 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 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. 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 reacciones hepáticas 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 rhabdomiolisis 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 reacciones hepáticas sintomáticas, a menudo asociados a exantema, es tres veces mayor en mujeres que en hombres (5,8% frente a 2,2%) y el riesgo de reacciones hepáticas sintomáticas 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 con 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 de estos medicamentos.

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.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

En mujeres en tratamiento con Nevirapina Teva, 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.

Peso y parámetros metabólicos:

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

En los ensayos clínicos, se ha relacionado la administración de 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. Además, la nevirapina no ha demostrado que provoque alteraciones en la glucosa..

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 jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Además, no se recomienda la combinación de Nevirapina Teva con los siguientes medicamentos: efavirenz, ketoconazol, delavirdina, etravirina, rilpivirina elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), boceprevir, fosamprenavir (si no se administra concomitante con dosis bajas de ritonavir) (ver 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.

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene 336 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Emtricitabina | Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas del CYP 450 | Nevirapina Teva y emtricitabina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis |
| Abacavir | Abacavir no inhibe las isoformas del citocromo P450 en los microsomas hepáticos humanos | Nevirapina Teva y abacavir 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 Teva 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 con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados | Estavudina y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| 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 Teva 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 Teva 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. |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs) | | |
| 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 Teva (ver sección 4.4), debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI sólo (para ver los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1). |
| Delavirdina | La interacción no se ha estudiado. | No se recomienda la administración conjunta de Nevirapina Teva con los INNTIs (ver sección 4.4) |
| Etravirina | El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa de la concentración plasmática de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de etravirina. | No se recomienda la administración conjunta de Nevirapina Teva con INNTIs (ver sección 4.4) |
| Rilpivirina | La interacción no se ha estudiado. | No se recomienda la administración conjunta de Nevirapina Teva con INNTIs (ver sección 4.4) |
| Inhibidores de la proteasa (IPs) | | |
| Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cada día 400/100 mg cada día | <u>Atazanavir/r 300/100 mg:</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 sin nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25) | No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con Nevirapina Teva (ver sección 4.4). |

| | | |
|--|---|---|
| Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día | Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37) | Darunavir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día | Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37) | No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y Nevirapina Teva si fosamprenavir no se administra conjuntamente con ritonavir (ver sección 4.4). |
| Fosamprenavir/ritona vir 700/100 mg dos veces al día | Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24) | Fosamprenavir/ritonavir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg dos veces al día | <u>Pacientes adultos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95) | 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 Teva. No se requiere ajuste de dosis de Nevirapina Teva cuando se administra conjuntamente con lopinavir. |
| Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m ² dos veces al día | <u>Pacientes pediátricos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16) | En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m ² dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Nevirapina Teva, especialmente en pacientes en los que se prevé una reducción de la sensibilidad a lopinavir/ritonavir. |
| Ritonavir 600 mg dos veces al día | 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. | Ritonavir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |

| | | |
|--|---|--|
| Saquinavir/ritonavir | 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. | Saquinavir/ritonavir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día | 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. | Tipranavir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| INHIBIDORES DE FUSIÓN | | |
| Enfuvirtida | En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina. | Enfuvirtida y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Maraviroc 300 mg cada día | Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↔ 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 Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| INHIBIDORES DE LA INTEGRASA | | |
| Elvitegravir/cobicistat | La interacción no se ha estudiado. El Cobicistat, un inhibidor del citocromo P 450 3A inhibe significativamente enzimas hepáticas así como, otras vías metabólicas. Por lo tanto, su administración conjunta probablemente resultaría en una alteración de los niveles plasmáticos de cobicistat y Nevirapina Teva. | No se recomienda la administración conjunta de Nevirapina Teva con elvitegravir en combinación con cobicistat (ver sección 4.4). |
| 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 Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| ANTIBIÓTICOS | | |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Clarithromicina 500 mg dos veces al día</p> | <p>Clarithromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 comparado con controles históricos.</p> | <p>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.</p> |
| <p>Rifabutina 150 ó 300 mg cada día</p> | <p>Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Se notificó un aumento clínicamente no relevante del aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.</p> | <p>No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y nevirapina. Rifabutina y Nevirapina Teva 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.</p> |
| <p>Rifampicina 600 mg cada día</p> | <p>Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.</p> | <p>No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Nevirapina Teva (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Nevirapina Teva, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.</p> |
| <p>ANTIFÚNGICOS</p> | | |

| | | |
|--|---|---|
| Fluconazol 200 mg cada día | Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C _{max} ↔ 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 Teva, 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 C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 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 C _{min} ND Ketoconazol C _{max} ↓ 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 Teva (ver sección 4.4). |
| ANTIVIRALES PARA HEPATITIS B Y C CRÓNICAS | | |
| Adefovir | Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por adefovir (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Adefovir no influyó en ninguna de las isoformas CYP habituales conocidas por estar involucradas en el metabolismo de los fármacos en humanos y se excreta renalmente. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante. | Adefovir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Boceprevir | Boceprevir se metaboliza parcialmente por el CYP3A4/5. La administración conjunta de boceprevir con medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición. Las concentraciones valle plasmáticas de boceprevir disminuyeron cuando se administró con un INNTIs con una vía metabólica similar a nevirapina. El resultado clínico de esta reducción observada en la concentración valle de boceprevir no se ha evaluado directamente. | No se recomienda administrar conjuntamente boceprevir y Nevirapina Teva (ver sección 4.4) |

| | | |
|---|---|---|
| Entecavir | Entecavir no es un sustrato, inductor o inhibidor de los enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante. | Entecavir y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b) | Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.- | Los interferones y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Ribavirina | Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por ribavirina (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Ribavirina no inhibe los enzimas del citocromo P450 y no hay evidencia en los estudios toxicológicos que ribavirina induzca los enzimas hepáticos. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante. | Ribavirina y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Telaprevir | Telaprevir se metaboliza en el hígado por el CYP3A y es un sustrato de la P- glicoproteína. Otros enzimas pueden estar involucrados en el metabolismo. La administración conjunta de telaprevir y medicamentos que inducen el CYP3A y/o la P-gp pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de telaprevir. No se ha realizado un estudio de la interacción farmacológica de telaprevir con nevirapina, sin embargo, los estudios de interacción de telaprevir con un INNTIs, con una vía metabólica similar a nevirapina mostraron niveles reducidos de ambos. Los resultados de estudios de interacción con efavirenz indican que deben tomarse precauciones cuando se coadministra telaprevir con inductores del P450. | Deben tomarse precauciones cuando se administra conjuntamente telaprevir con nevirapina. Si se administra conjuntamente con Nevirapina Teva, debe considerarse un ajuste en la dosis de telaprevir. |

| | | |
|--|--|--|
| Telbivudina | Telbivudina no es un sustrato, inductor o inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante | Telbivudina y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Cimetidina | Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07 | Cimetidina y Nevirapina Teva 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 utilizarse simultáneamente. | Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación. |
| ANTICONCEPTIVOS | | |
| Acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses | MPA depot AUC ↔ MPA depot C_{min} ↔ MPA depot C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20 | La administración conjunta con nevirapina no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA depot. MPA depot y Nevirapina Teva pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg | EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12) | Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Nevirapina Teva (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 C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97) | |
| ANALGÉSICOS/OPIOIDES | | |

| | | |
|---|---|--|
| Dosificación de metadona individualizada por paciente | Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67) | Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Nevirapina Teva, 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 Teva (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 Teva. 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, rifabutin, 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 Teva 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 inferiores 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. Todos los estudios randomizados relacionados con este dato excluyen de forma específica a mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas quedaron sub-representadas en estudios de cohorte así como en metaanálisis.

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.

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 Teva 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

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 necrosis epidérmica tóxica, la hepatitis grave/insuficiencia hepática y reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizados 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).

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 adversas 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 ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: granulocitopenia

Poco frecuentes: anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria)

Poco frecuentes anafilaxia

Raras reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, ,

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,9%)

Poco frecuentes ictericia

Raras hepatitis fulminante (que puede ser mortal)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema (12,5%)

Poco frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica (que puede ser mortal) (0,2%), angioedema, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia

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 aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia)

Poco frecuentes disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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%).

La reacción anafiláctica; 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).

En ensayos clínicos con administración concomitante de tenofovir/emtricitabina se observaron disminución del fósforo en sangre y aumento de la presión arterial.

Parámetros metabólicos

El peso corporal y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Se han descrito también las siguientes reacciones adversas cuando nevirapina se ha utilizado en asociación con otros agentes antirretrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estas reacciones adversas 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 adversas 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 autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder 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 han descrito hipersensibilidad (reacción anafiláctica, angioedema y urticaria). Los exantemas se producen en forma aislada o en el contexto de reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizadas 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 reacción medicamentosa 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 necrolisis epidérmica tóxica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se conoce un antídoto para la sobredosis 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 reportado 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, 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 90 nM. 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, 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/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.

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 INNTIs 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

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.

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 el fracaso terapéutico (p=0,091) o cualquier componente 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.

En este ensayo se documentó una respuesta duradera a nevirapina durante al menos tres años y 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.

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 el medicamento 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%).

Transmisión Perinatal

Se han realizado numerosos estudios examinando el uso de Nevirapina en relación a la transmisión perinatal, el más notable HIVNET 012. Este estudio demostró una reducción significativa en la transmisión utilizando dosis únicas de nevirapina (13,1% (n=310) en el grupo con Nevirapina, versus 25,1% (n=308) en el grupo ultracorto con zidovudina ($p=0,00063$)). La monoterapia con Nevirapina se

ha asociado con el desarrollo de resistencia a INNTIs. Nevirapina a dosis únicas en madres o niños puede llevar a una eficacia reducida si en 6 meses o menos se instaura en estos pacientes un régimen de tratamiento contra el HIV usando nevirapina. La combinación de otros antiretrovirales con dosis

únicas de nevirapina atenúa la aparición de resistencia a nevirapina. Si existen otros medicamentos antiretrovirales accesibles, el régimen con dosis únicas de Nevirapina debe combinarse con medicamentos antiretrovirales efectivos adicionales (como recomiendan las directrices internacionalmente reconocidas).

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

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 ± 9% (media ± DE) para un comprimido de 50 mg y del 91 ± 8% para una solución oral. Las concentraciones pico en plasma de nevirapina, de 2 ± 0,4 microgramos/ml (7,5 µM), 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 ± 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% (± 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 ¹⁴C-nevirapina, se recuperó aproximadamente el 91,4 ± 10,5% de la dosis marcada radioactivamente, siendo la orina (81,3 ± 11,1%) la vía principal de excreción en comparación con las heces (10,1 ± 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 ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) o grave ($\text{CLcr} \leq 30$ ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} > 80$ 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 $\text{CLcr} \geq 20$ 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 medicamentos.

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).

Género y personas de edad avanzada

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa (como monohidrato)
Povidona K25
Almidón glicolato sódico (Tipo A)
Dióxido de sílice coloidal
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase del tratamiento de inicio

Blisters de PVC blanco opaco/PE/PVdC – Aluminio o blisters de OPA/Alu/PVC – Aluminio. Cajas conteniendo 14 comprimidos (Envase Calendario).

Envases de mantenimiento

Blisters de PVC blanco opaco/PE/PVdC-Aluminio o blisters de OPA/Alu/PVC-Aluminio. Envases que contienen 60 ó 120 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
The Netherlands

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/598/001-006

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

Fecha de la primera autorización: 30 Noviembre 2009
Fecha de la última renovación: 26 Agosto 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad

El titular de la autorización de comercialización presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el Artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web Europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- *Plan de Gestión de Riesgos (PGR)*
No procede

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos EFG
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de nevirapina (en forma anhidra)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
60 comprimidos
120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
The Netherlands

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/598/001
EU/1/09/598/002
EU/1/09/598/003
EU/1/09/598/004
EU/1/09/598/005
EU/1/09/598/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Nevirapina Teva 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos EFG
nevirapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER (ENVASE CALENDARIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos EFG
nevirapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto : Información para el paciente

Nevirapina Teva 200 mg comprimidos EFG nevirapina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nevirapina Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nevirapina Teva
3. Cómo tomar Nevirapina Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nevirapina Teva
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nevirapina Teva y para qué se utiliza

Nevirapina Teva pertenece a un grupo de medicamentos denominados antirretrovirales, que se utilizan en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1)

El principio activo de este medicamento se llama nevirapina. Nevirapina pertenece a una clase de medicamentos anti-VIH llamados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs). La transcriptasa inversa es un enzima que el VIH necesita para multiplicarse. Nevirapina impide el funcionamiento de la transcriptasa inversa. Impidiendo el funcionamiento de la transcriptasa inversa, Nevirapina Teva ayuda a controlar la infección por VIH-1.

Nevirapina Teva está indicado en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de cualquier edad infectados por VIH-1. Debe tomar Nevirapina Teva junto con otros medicamentos antirretrovirales. Su médico le indicará los medicamentos adecuados para usted.

Si se le ha recetado Nevirapina Teva a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea “usted” sustitúyalo por “su hijo”).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nevirapina Teva

No tome Nevirapina Teva

- si es alérgico a nevirapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si ha tomado Nevirapina Teva con anterioridad y tuvo que interrumpir el tratamiento porque padeció:
 - erupción grave en la piel
 - erupción en la piel con otros síntomas como por ejemplo:
 - fiebre
 - formación de ampollas
 - llagas en la boca
 - inflamación del ojo
 - hinchazón de la cara
 - hinchazón general

- dificultad para respirar
- dolor muscular o de las articulaciones
- malestar general
- dolor abdominal
- reacciones de hipersensibilidad (alergia)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- si padece enfermedad grave del hígado
- si ha tenido que interrumpir el tratamiento con nevirapina en el pasado debido a cambios en la función de su hígado.
- si está utilizando medicamentos que contienen Hipérico o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Estos medicamentos pueden hacer que Nevirapina Teva deje de funcionar adecuadamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Nevirapina Teva
Durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Nevirapina Teva es muy importante que usted y su médico vigilen la aparición de reacciones hepáticas o cutáneas. Estas reacciones pueden llegar a ser graves e incluso suponer un riesgo para la vida. El riesgo de padecer estas reacciones es mayor durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

Si experimenta erupción grave o hipersensibilidad (reacciones alérgicas que pueden aparecer en forma de erupción) junto con otros efectos adversos como

- fiebre,
- formación de ampollas,
- aftas en la boca,
- inflamación del ojo,
- hinchazón de la cara,
- hinchazón general,
- dificultad para respirar,
- dolor muscular o de las articulaciones,
- malestar general,
- o dolor abdominal

DEBE DEJAR DE TOMAR NEVIRAPINA TEVA Y PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE, ya que estas reacciones pueden suponer un riesgo para la vida o producir la muerte. Si alguna vez experimenta solamente síntomas de erupción leve sin ninguna otra reacción, informe a su médico inmediatamente, quien le indicará si debe dejar de tomar Nevirapina Teva.

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

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

debe dejar de tomar Nevirapina Teva y debe contactar con su médico inmediatamente. Si padece reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves mientras está tomando Nevirapina Teva, NO VUELVA A TOMAR Nevirapina Teva sin antes haber consultado a su médico. Debe tomar su dosis de Nevirapina Teva tal y como le ha indicado su médico. Esto es especialmente importante durante los primeros 14 días de tratamiento (ver más información en “Cómo tomar Nevirapina Teva”).

Los siguientes pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar problemas en el hígado:

- mujeres
- pacientes infectados de hepatitis B o C
- anomalías en las pruebas de función hepática
- pacientes naïve con mayores recuentos de células CD4 al principio del tratamiento con

- Nevirapina Teva (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)
- pacientes pretratados con carga viral de VIH-1 detectable en plasma y recuentos de células CD4 mayores al inicio del tratamiento con nevirapina (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

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

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

Pueden producirse cambios en la grasa corporal en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. Consulte a su médico si observa cambios en la grasa corporal (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

En algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado puede desarrollarse una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo causada por la pérdida de aporte de sangre en el hueso). La duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la debilidad grave del sistema inmune y el índice de masa corporal elevado pueden ser algunos de los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Si está tomando nevirapina y zidovudina de forma conjunta, informe a su médico porque puede que deba comprobar sus glóbulos blancos.

No tome Nevirapina Teva después de una exposición a VIH a menos que se le haya diagnosticado VIH y su médico le haya indicado hacerlo. Nevirapina Teva no cura la infección por VIH. Por lo tanto, usted puede seguir padeciendo infecciones y otras enfermedades asociadas con la infección por VIH. Se debe por lo tanto mantener en contacto con su médico de forma regular. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

No se debe utilizar prednisona para tratar erupciones asociadas a Nevirapina Teva.

Si está tomando anticonceptivos orales (p. ej. “la píldora”) u otros métodos hormonales de control de la natalidad mientras está en tratamiento con Nevirapina Teva, debe utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (p. ej. preservativos) para prevenir el embarazo y la transmisión del VIH. Si está recibiendo terapia hormonal post-menopáusica, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Si está tomando o si se le receta rifampicina para tratar la tuberculosis, informe a su médico antes de tomar este medicamento con Nevirapina Teva.

Niños y adolescentes

Nevirapina Teva comprimidos se puede utilizar en:

- niños de 16 años de edad o mayores.
- niños menores de 16 años:
 - de peso igual o superior a 50 kg
 - o cuya superficie corporal sea superior a 1,25 m².

Para niños menores de 16 años que pesan menos de 50 Kg o aquellos cuya área de superficie corporal está por debajo de 1,25 m² están disponibles otras formulaciones orales que contienen nevirapina y se deben utilizar estas en caso necesario.

Uso de Nevirapina Teva con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos. Antes de iniciar el tratamiento con Nevirapina Teva informe a su médico de todos los demás medicamentos que esté tomando. Es posible que su médico necesite controlar si sus otros medicamentos todavía funcionan y realizar ajustes de dosis. Lea atentamente el prospecto de todos los otros medicamentos anti-VIH que toma en combinación con Nevirapina Teva.

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

- Hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, medicamento para el tratamiento de la depresión)
- rifampicina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- rifabutina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- macrólidos p.ej. claritromicina (medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- fluconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- ketoconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- itraconazol (medicamento para el tratamiento de infecciones por hongos)
- metadona (medicamento utilizado para el tratamiento de la adicción a los opiáceos)
- warfarina (medicamento para reducir la formación de coágulos en sangre)
- anticonceptivos hormonales (“la píldora”)
- atazanavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- lopinavir/ritonavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- fosamprenavir (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- efavirenz (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- etravirina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- rilpivirina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- delavirdina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- zidovudina (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)
- boceprevir (medicamento para el tratamiento de la hepatitis C)
- telaprevir (medicamento para el tratamiento de la hepatitis C)
- elvitegravir/cobicistat (otro medicamento para el tratamiento de la infección por VIH)

Su médico controlará cuidadosamente el efecto de Nevirapina Teva y de cualquiera de estos medicamentos si los está utilizando a la vez.

Si se está sometiendo a diálisis de riñón, su médico puede considerar necesario ajustar la dosis de Nevirapina Teva. Esto es porque Nevirapina Teva puede ser parcialmente eliminado de la sangre mediante la diálisis.

Nevirapina Teva con los alimentos y bebidas

No existen restricciones para la toma de Nevirapina Teva con los alimentos y bebidas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Debe interrumpir el periodo de lactancia si está tomando Nevirapina Teva. En general no se recomienda dar el pecho si se padece infección por VIH porque es posible que su hijo se infecte con VIH a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Nevirapina Teva contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Nevirapina Teva

No debe utilizar Nevirapina Teva por su cuenta. Debe utilizarlo con al menos otros dos medicamentos antirretrovirales. Su médico le recomendará los medicamentos adecuados para usted.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Dosis:

La dosis es de un comprimido de 200 mg al día durante los primeros 14 días de tratamiento (período “inicial”). Después de 14 días, la dosis recomendada es de un comprimido de 200 mg dos veces al día.

Es muy importante que tome solamente un comprimido al día durante los primeros 14 días del período “inicial”. Si tiene alguna erupción durante este periodo, no aumente la dosis y consulte a su médico.

Se ha demostrado que el período “inicial” de 14 días disminuye el riesgo de padecer erupción en la piel.

Como Nevirapina Teva siempre debe tomarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, debe seguir las instrucciones de sus otros medicamentos cuidadosamente. Éstas se proporcionan en los prospectos de estos medicamentos.

Debe seguir tomando Nevirapina Teva todo el tiempo que le indique su médico.

Como se ha explicado anteriormente, en la sección ‘*Advertencias y precauciones*’, su médico le controlará con pruebas hepáticas y vigilando la aparición de efectos adversos como erupción. Es posible que dependiendo de los resultados, su médico decida interrumpir o suprimir el tratamiento con Nevirapina Teva. Asimismo, su médico podría decidir reiniciar el tratamiento a dosis inferiores.

Nevirapina Teva sólo debe tomarse por vía oral. No mastique el comprimido. Puede tomar Nevirapina Teva con o sin alimentos.

Si toma más Nevirapina Teva del que debiera

No tome más Nevirapina Teva de lo que le ha prescrito su médico y de lo que está descrito en este prospecto. Actualmente, hay poca información sobre los efectos de una sobredosis de Nevirapina Teva. Consulte a su médico si ha tomado más Nevirapina Teva del que debiera.

Si olvidó tomar Nevirapina Teva

Procure no olvidar ninguna dosis. Si se da cuenta de que ha olvidado tomar una dosis dentro de las 8 horas posteriores a la hora programada, tome la dosis siguiente lo antes posible. Si han pasado más de 8 horas de la hora programada, solamente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Nevirapina Teva

Tomar las dosis a las horas indicadas:

- aumenta en gran manera la eficacia de su combinación de medicamentos antirretrovirales y disminuye las posibilidades de que la infección por VIH se vuelva resistente a los medicamentos antirretrovirales.

Es importante que continúe tomando Nevirapina Teva de forma correcta, tal como se ha descrito anteriormente salvo que su médico le indique que debe interrumpir el tratamiento.

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso corporal y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso del aumento de los lípidos en la sangre, algunas veces puede ser debido a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Como se ha mencionado ya en ‘Advertencias y precauciones’, los efectos adversos más importantes de Nevirapina Teva son reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida y daños graves del hígado.

Estas reacciones se producen principalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Nevirapina Teva. Este es, por lo tanto, un periodo importante que requiere la estrecha monitorización de su médico.

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

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

Si aparece la erupción y además siente malestar general, debe interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alergia). Tales reacciones pueden aparecer en

forma de anafilaxis (una forma severa de reacción alérgica) con síntomas tales como:

- erupción
- hinchazón de la cara
- dificultad para respirar (espasmo bronquial)
- shock anafiláctico

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad como una erupción con otros efectos adversos tales como:

- fiebre
- formación de ampollas en la piel
- llagas en la boca
- inflamación del ojo
- hinchazón de la cara
- hinchazón general
- dificultad para respirar
- dolor muscular o de las articulaciones
- disminución del número de glóbulos blancos de la sangre (granulocitopenia)
- malestar general
- problemas graves del hígado o los riñones (fallo hepático o renal).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta erupción y cualquiera de los demás efectos adversos de una reacción de hipersensibilidad (alergia). Estas reacciones pueden producir la muerte.

Se han descrito anomalías de la función hepática con el uso de Nevirapina Teva. Esto incluye algunos casos de inflamación del hígado (hepatitis), que puede ser repentina e intensa (hepatitis fulminante) y fallo hepático, pudiendo ambas ser mortales.

Informe a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas clínicos de daño en el hígado:

- pérdida de apetito
 - malestar general (náuseas)
 - vómitos
 - coloración amarilla de la piel (ictericia)
- dolor abdominal.

Los efectos adversos descritos a continuación se han presentado en pacientes a los que se administró Nevirapina Teva:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- erupción

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- descenso en el número de glóbulos blancos de la sangre (granulocitopenia)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- dolor de cabeza
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- dolor abdominal
- diarrea
- inflamación del hígado (hepatitis)
- sentirse cansado (fatiga)
- fiebre
- anomalías en las pruebas de función del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico
- descenso en el número de células rojas de la sangre (anemia)

- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- erupciones cutáneas graves y potencialmente mortales (síndrome de Stevens Johnson /necrolisis epidérmica tóxica)-urticaria
- líquido bajo la piel (angioedema)
- dolor articular (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- disminución del fósforo en sangre
- aumento de la presión arterial

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- inflamación del hígado intensa y repentina (hepatitis fulminante)
- reacción medicamentosa con síntomas sistémicos (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos)

Cuando se ha utilizado nevirapina en asociación con otros medicamentos antirretrovirales, se han registrado también los siguientes acontecimientos:

- descenso en el número de glóbulos rojos o plaquetas
- inflamación del páncreas
- disminución o anomalías en las sensaciones cutáneas.

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

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación; **Error! Referencia de hipervínculo no válida.** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nevirapina Teva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nevirapina Teva

- El principio activo es nevirapina. Cada comprimido contiene 200 mg de nevirapina (como

- nevirapina anhidro).
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona K25, almidón glicolato sódico (Tipo A), dióxido de sílice coloidal y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos blancos, ovalados y biconvexos. Una cara está troquelada con una “N”, una ranura y “200”. La cara opuesta está troquelada con una ranura. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Nevirapina Teva comprimidos se suministra en blisters, con 14 (Envase Calendario), 60 ó 120 comprimidos por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
The Netherlands

Responsable de la fabricación

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Fecha de la última revisión de este prospecto {Mes/año}.

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