FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Accord 200 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos biconvexos de color blanco a amarillo pálido, con forma de cápsula. Una cara tiene grabada una "H" y en la otra un "7" con una línea de separación en ambas caras.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

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

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Por lo que respecta a la toxicidad que requiera la interrupción del tratamiento con Nevirapina Accord, 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 Accord, 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 m^2 según la fórmula de Mosteller. Para niños de este grupo de edad, de peso inferior a 50 kg o cuya superficie corporal sea inferior a 1,25 m^2, está disponible una forma de dosificación en suspensión oral, que puede dosificarse según el peso o la superficie corporal.

Niños menores de 3 años
Para pacientes menores de 3 años y para todos los demás grupos de edad, está disponible la forma farmacéutica suspensión oral de liberación inmediata (ver la correspondiente Ficha Técnica).

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse con líquido y no se deben romper ni masticar. Nevirapina Accord se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

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

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Readministración en pacientes que hayan presentado anteriormente valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN durante el tratamiento con nevirapina y tuvieran una recurrencia de las anomalías de la función hepática durante la readministración de nevirapina (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 Accord sólo debe utilizarse en asociación con otros dos agentes antirretrovirales como mínimo (ver sección 5.1).

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 una amenaza para la vida (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y hepatitis grave/insuficiencia hepática. El mayor riesgo de acontecimientos hepáticos y reacciones cutáneas se produce en las primeras 6 semanas de tratamiento. 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 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 que supone una amenaza para la vida, en estudios controlados y no controlados predominantemente de pacientes con carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, no se debe iniciar el tratamiento con nevirapina en mujeres adultas con recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm^3 o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores de 400 células/mm^3, con ARN de VIH-1 detectable en plasma a menos que el beneficio supere el riesgo.

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

Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen una amenaza 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, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema, sintomatología general y afectación visceral. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante las primeras 18 semanas de tratamiento. 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 necrólisis 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 Accord por encima de la dosis recomendada puede incrementar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 aconsejárseles 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MEDICAMENTO ANULADO

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, se deben realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a severos (SGOT o SGPT > 5 veces el LSN) se debe interrumpir 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, 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 una amenaza para la vida, incluyendo hepatitis fulminante con desenlace mortal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha. El riesgo de reacciones hepáticas es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina.

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

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

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

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 tercer mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

Si los valores de SGOT o SGPT ≥2,5 veces el LSN antes o durante el tratamiento, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina Accord no debe

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

MEDICAMENTO ANULADO

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 Accord no debe ser readministrado a pacientes que hayan requerido una interrupción permanente, por hepatitis clínica debida a la nevirapina.

Hepatopatía

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de nevirapina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Nevirapina Accord 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 que suponen una amenaza para la vida. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estas especialidades farmacéuticas.

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

Otras advertencias

Profilaxis post-exposición: En individuos no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de nevirapina como profilaxis post-exposición (PEP), 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 (PEP), 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 Accord, 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 Accord 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. Además, nevirapina no ha demostrado que provoque alteraciones en la glucosa.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TAR), 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 (TAR) 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 (TAR). Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se 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 combinar los siguientes medicamentos con nevirapina: efavirenz, ketoconazol, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (si no se administra conjuntamente con ritonavir a dosis bajas) (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.

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**

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		administración conjunta
ANTIINFECCIOSOS		
ANTIRRETROVIRALES		
INHIBIDORES NUCLÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA(INTIs)		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina Cmin ND Didanosina Cmax ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y Nevirapina Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Emtricitabina	Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas CYP 450.	Nevirapina y emtricitabina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Abacavir	En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450.	Nevirapina 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 Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Estavudina 30/40 mg dos veces al día	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina Cmin ND Estavudina Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados.	Estavudina y Nevirapina Accord 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 Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Zidovudina 100-200 mg tres veces al día	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina Cmin ND Zidovudina Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: zidovudina no tuvo efecto en su farmacocinética.	Zidovudina y Nevirapina Accord 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		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 NUCLÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg cada día	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz Cmin ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz Cmax ↓ 0,88 (0,77-1,01)	No se recomienda la administración conjunta de efavirenz y Nevirapina Accord (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 los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1).
Delavirdina	La interacción no se ha estudiado.	No se recomienda la administración conjunta de nevirapina con INNTIs (ver sección 4.4).
Etravirina	El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina.	No se recomienda la administración conjunta de nevirapina con INNTIs (ver sección 4.4).
Rilpivirina	La interacción no se ha estudiado.	No se recomienda la administración conjunta de nevirapina 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 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58(0,48-0,71) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r Cmax ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r Cmin ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r Cmax ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparado con 300/100 mg sin nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)	No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con Nevirapina Accord (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Nevirapina Cmin ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavirm 400/100 mg dos veces al día	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir y Nevirapina Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día,	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)	No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y Nevirapina Accord si fosamprenavir no se administra conjuntamente con ritonavir (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/riton avir 700/100 mg dos veces al día	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir y Nevirapina Accord 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 Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir Cmax ↓ 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 Accord. No se requiere ajuste de dosis de Nevirapina Accord 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 Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)	En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m2 dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Nevirapina Accord, 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 Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07)	Ritonavir y Nevirapina Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	
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 Accord 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 Accord 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 Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Maraviroc 300 mg cada día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc Cmin ND Maraviroc Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y Nevirapina Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Elvitegravir/cobicistat	La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y nevirapina alterados.	No se recomienda administrar conjuntamente nevirapina 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 Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina Cmin ↑ 1,28 Nevirapina Cmax ↑ 1,24 comparado con controles históricos.	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al *Mycobacterium avium intracellulare complex*, toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.
Rifabutina 150 ó 300 mg cada día	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-Odesacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-Odesacetilrifabutina Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-Odesacetilrifabutina Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Se notificó un aumento clínicamente no relevante del aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.	No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y Nevirapina Accord. Rifabutina y Nevirapina Accord 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.
Rifampicina 600 mg cada día	Rifampicina AUC ↔ 1,11(0,96-1,28) Rifampicina Cmin ND Rifampicina Cmax ↔ 1,06(0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina Cmin ↓ 0,32 Nevirapina Cmax ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Nevirapina Accord (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Nevirapina Accord, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.
ANTIFÚNGICOS		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fluconazol 200 mg cada día	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposición: ↑ 100 % en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.	Debido al riesgo de mayor exposición a Nevirapina Accord, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.
Itraconazol 200 mg cada día	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol Cmin ↓ 0,13 Itraconazol Cmax ↓ 0,62 Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.
Ketoconazol 400 mg cada día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol Cmin ND Ketoconazol Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y Nevirapina Accord.
Antivirales para hepatitis B y C crónicas		
Adefovir	Los resultados de estudios *in vitro* 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 se pueden administrar 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 plásmáticas valle de boceprevir disminuyeron cuando se administró con un INNTI 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 (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Entecavir	Entecavir no es un sustrato, inductor o un 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 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 pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Ribavirina	Los resultados de estudios *in vitro* 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 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 P-gp puede 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 INNTI 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 administran conjuntamente telaprevir con nevirapina. Si se administra conjuntamente con Nevirapina, debe considerarse un ajuste en la dosis de telaprevir.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica	Telbivudina y Nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	clínicamente relevante.	
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina Cmin ↑ 1,07	Cimetidina y Nevirapina Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina yel 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 medroxiprogesteron a depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses	MPA depot AUC ↔ MPA depot Cmin ↔ MPA depot Cmax ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina Cmax ↑ 1,20	La administración conjunta con Nevirapina Accord no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA depot. MPA depot y Nevirapina Accord pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE Cmin ND EE Cmax ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Nevirapina Accord (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 Accord.
Noretindrona (NET) 1 mg cada día	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET Cmin ND NET Cmax ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGÉSICOS/OPIOIDES		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona Cmin ND Metadona Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con nevirapina, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.
PLANTAS MEDICINALES		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipérico o Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum*)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*). 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 Accord (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 Accord. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con Hipérico.

Otra información:

Metabolitos de nevirapina: Los estudios en microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona, rifabutina, rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios para 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 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 aleatorios dirigidos a este tema excluyen específicamente a las mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas están insuficientemente representadas en los estudios de cohorte, así como en los metanálisis

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se excreta en la leche materna.

Se recomienda que madres con infección por VIH no den el pecho 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.
La relevancia en el uso clínico es desconocida.

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 pueden experimentar reacciones adversas tales como fatiga. Por lo tanto, se recomienda precaución para conducir o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan fatiga, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con nevirapina notificadas con mayor frecuencia durante los estudios 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 necrólisis epidérmica tóxica, la hepatitis grave/insuficiencia hepática y reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizada por exantema con sintomatología general, como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las 18 primeras semanas de tratamiento, constituyen

b. Resumen tabulado de reacciones adversas
Se han notificado 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MEDICAMENTO ANULADO

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	cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes náuseas	vómitos, dolor abdominal, diarrea

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,49%)
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/necrólisis 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 alanita aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamiltransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia)
Poco frecuentes	disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

c. 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

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (TAR). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Piel y tejidos subcutáneos

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

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

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen riesgo para la vida en pacientes tratados con nevirapina, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis 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 una amenaza para la vida, incluyendo hepatitis fulminante con desenlace mortal). 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).

d. Población pediátrica

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 necrólisis 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos deUso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se conoce un antídoto para la sobredosis de nevirapina. Se han descrito casos de sobredosis con nevirapina, a dosis entre 800 y 6.000 mg por día, durante un período de hasta 15 días. Los pacientes presentaron edema, eritema nudoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltraciones pulmonares, exantema, vértigo, vómitos, aumento de las transaminasas y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron al interrumpir la administración de nevirapina.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 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 (CE_{50}) 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

subtipo B, el valor medio de CE_{50} fue de 90nM. Se obtienen valores de EC_{50} 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 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 INTIs es baja porque las moléculas tienen distintos sitios de unión en la transcriptasa inversa.

Resultados clínicos

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

Estudios en pacientes naïve
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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 mm^3, 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m^2 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 (Vdss) 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 14Cnevirapina, 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 metabólicos 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 ≤ CLcr < 80 ml/min), moderada (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) o grave (CLcr < 30 ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal (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 nevirapina 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 CLcr ≥ 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

Pacientes de edad avanzada y por género
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/m^2 dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m^2 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

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
Almidón de maíz
Croscarmelos sódica
Povidona (K30)
Sílice coloidal anhidra
carboximetilalmidón sódico tipo A (de patata)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/Aluminio que contienen 60 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre/2016

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios