

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 400 mg de nevirapina (en forma anhidra).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 375 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos ovalados y biconvexos, de color blanco a blanquecino y aproximadamente 19,2 mm x 9,3 mm, grabados con una "H" en una cara y con "N1" en la otra. El comprimido de liberación prolongada no debe partirse.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Nevirapina está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de tres años de edad o mayores capaces de tragar comprimidos, infectados por VIH-1 (ver sección 4.2).

Los comprimidos de liberación prolongada no son adecuados para el periodo inicial de 14 días en pacientes que inicien el tratamiento con nevirapina.

Se deben utilizar otras formulaciones de nevirapina, como los comprimidos de liberación inmediata o la suspensión oral (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 análisis de resistencia (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

##### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada de nevirapina en pacientes que inicien el tratamiento con nevirapina es de un comprimido de liberación inmediata de 200 mg diario durante los primeros 14 días (es esencial seguir este periodo introductorio inicial, ya que se ha demostrado que reduce la frecuencia de erupción cutánea), seguido de un comprimido de liberación prolongada de 400 mg una vez al día, junto con al menos dos agentes antirretrovirales adicionales.

Pacientes en tratamiento con nevirapina de liberación inmediata dos veces al día:

Los pacientes ya en tratamiento con nevirapina de liberación inmediata dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales pueden pasar a Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de

liberación prolongada EFG una vez al día en combinación con otros agentes antiretrovirales, sin un periodo inicial con nevirapina de liberación inmediata.

Nevirapina debe combinarse con al menos dos agentes antiretrovirales más. Para los tratamientos administrados de forma concomitante deben seguirse las dosis recomendadas por los respectivos fabricantes.

Si se advierte que no se ha tomado una dosis dentro de las 12 horas posteriores a la hora programada, el paciente debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible. Si se olvida una dosis y han pasado más de 12 horas, el paciente solo debe tomar la próxima dosis en su horario habitual.

#### *Población pediátrica:*

##### Niños mayores de tres años de edad y adolescentes

De conformidad con las recomendaciones de dosis pediátricas, Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG también puede utilizarse en niños con la pauta posológica adulta, si:

- tienen  $\geq 8$  años de edad y pesan 43,8 kg como mínimo, o
- tienen  $< 8$  años de edad y pesan 25 kg como mínimo, o
- tienen una superficie corporal de  $1,17 \text{ m}^2$  como mínimo, conforme a fórmula de Mosteller

Para pacientes pediátricos mayores de 3 años de edad debe investigarse la disponibilidad de otras formulaciones de liberación prolongada, por ej., comprimidos de liberación prolongada de 50 y 100 mg.

##### Niños menores de 3 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nevirapina comprimidos de liberación prolongada en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Para pacientes menores de 3 años y para todos los demás grupos de edad, peso y superficie corporal está disponible una forma farmacéutica de suspensión oral de liberación inmediata (ver la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto).

##### Consideraciones para la gestión posológica

La dosis diaria total no debe superar los 400 mg en ningún paciente en ningún momento del tratamiento. Debe advertirse a los pacientes de la necesidad de tomar Nevirapina Tarbis Farma 400 mg a diario, de la forma recetada.

Los pacientes que presenten erupción cutánea durante el periodo inicial de 14 días con 200 mg/día no deben iniciar el tratamiento con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG hasta que se haya resuelto esta erupción. La erupción aislada debe monitorizarse minuciosamente (ver sección 4.4). La pauta posológica inicial de nevirapina de liberación inmediata de 200 mg diarios no debe superar los 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 régimen posológico recomendado para el periodo inicial de dos semanas de nevirapina de liberación inmediata.

Hay toxicidades que exigen la suspensión del tratamiento con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (ver sección 4.4).

##### *Edad avanzada*

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

### *Insuficiencia renal*

En pacientes adultos con insuficiencia renal que requieren diálisis se recomienda una dosis adicional de 200 mg de nevirapina de liberación inmediata después de cada tratamiento de diálisis. Los pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr)  $\geq 20$  ml/min no requieren ajustes de dosis, ver sección 5.2. En pacientes pediátricos con insuficiencia renal sometidos a diálisis se recomienda que después de cada tratamiento de diálisis los pacientes reciban una dosis adicional de nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata equivalente a un 50% de la dosis diaria recomendada de nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata, para ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Nevirapina comprimidos de liberación prolongada no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo que debe utilizarse nevirapina de liberación inmediata en su lugar.

### *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). Nevirapina comprimidos de liberación prolongada no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe utilizarse nevirapina de liberación inmediata en su lugar.

### Forma de administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse con líquido y no deben partirse ni masticarse. Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG 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.

Reanudar la administración a pacientes que hayan requerido una suspensión permanente a causa de erupción cutánea grave, erupción acompañada de sintomatología general, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica a causa de nevirapina.

Pacientes con lesión hepática grave (Child-Pugh clase C) o con valores de ASAT o ALAT  $> 5$  veces el LSN antes del tratamiento, hasta que estos valores iniciales de ASAT/ALAT se estabilicen  $< 5$  veces el LSN.

Reanudar la administración a pacientes que hayan presentado anteriormente valores de ASAT o ALAT  $> 5$  veces el LSN durante el tratamiento con nevirapina, y con anomalías recurrentes en la función hepática al reanudar la administración de nevirapina (ver sección 4.4).

Administración concomitante con preparados a base de plantas que contengan hipérico o Hierba de San Juan (*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 Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG sólo debe utilizarse en combinación con otros dos agentes antirretrovirales como mínimo (ver sección 5.1).

Nevirapina no debe utilizarse como antirretroviral activo único, ya que se ha demostrado que la monoterapia con cualquier antirretroviral produce resistencia vírica.

**Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para identificar la potencial manifestación de reacciones cutáneas graves y que supongan un riesgo 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 reacciones hepáticas y cutáneas se produce en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de**

**este periodo, por lo que 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 CD4 elevados (>250 mm<sup>3</sup> en mujeres adultas y >400 mm<sup>3</sup> en hombres adultos) al inicio del tratamiento con nevirapina, si el paciente presenta una carga viral plasmática detectable de ARN de VIH-1, por ej., una concentración  $\geq 50$  copias/ml al inicio del tratamiento con nevirapina. Dado que se ha observado hepatotoxicidad grave y con riesgo de muerte tanto en estudios controlados como 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 CD4 superiores a 250 células/mm<sup>3</sup> o en hombres adultos con recuentos de CD4 superiores a 400 células/mm<sup>3</sup>, con ARN de VIH-1 detectable en plasma, a menos que el beneficio supere el riesgo.**

**En algunos casos, la lesión hepática ha avanzado a pesar de la suspensión del tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben suspender el tratamiento con nevirapina y procurar una evaluación médica de inmediato. Nunca debe reiniciarse el tratamiento con nevirapina después de reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves (ver sección 4.3).**

**Debe respetarse estrictamente la dosis, en especial durante los 14 días del periodo inicial (ver sección 4.2).**

### Reacciones cutáneas

En pacientes tratados con nevirapina se han producido reacciones cutáneas graves y que ponen en peligro la vida, incluyendo casos fatales, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por erupción cutánea, sintomatología general y afectación visceral. Debe monitorizarse minuciosamente a los pacientes durante las primeras 18 semanas de tratamiento. También debe monitorizarse minuciosamente a los pacientes si se produce una erupción cutánea aislada. Nevirapina debe suspenderse en pacientes que presenten erupción cutánea grave o erupción acompañada 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 suspenderse permanentemente en todo paciente que presente reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por erupción cutánea con sintomatología general y afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal). Ver sección 4.4.

La administración de nevirapina en dosis superior a la 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.

Se ha demostrado que el uso simultáneo de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de administración de nevirapina de liberación inmediata) no disminuye la incidencia de la erupción cutánea asociada con nevirapina, y puede estar relacionado con un aumento en la incidencia y gravedad de la erupción cutánea durante las primeras 6 semanas de tratamiento con nevirapina.

Se han identificado algunos factores de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas graves, incluyendo errores en el cumplimiento de la posología inicial de 200 mg diarios durante el periodo introductorio inicial, y un lapso prolongado entre la aparición de los síntomas y la consulta al médico.

Las mujeres parecen tener más riesgo de desarrollar una erupción cutánea que los hombres, tanto si reciben tratamiento con nevirapina como si no.

Debe indicarse a los pacientes que una de las principales toxicidades de nevirapina es la erupción cutánea. Debe aconsejarseles que comuniquen de inmediato a su médico la aparición de cualquier erupción y que eviten una demora entre la manifestación de los síntomas iniciales y la consulta al médico. La mayoría de

los casos de erupción cutánea asociados con nevirapina aparecen durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Por lo tanto, debe monitorizarse cuidadosamente la manifestación de erupción cutánea en los pacientes durante este periodo.

Debe indicarse a los pacientes que no deben empezar a tomar Nevirapina hasta que haya desaparecido cualquier tipo de erupción que haya ocurrido durante el periodo inicial de 14 días con nevirapina de liberación inmediata. La pauta posológica de 200 mg diarios de nevirapina de liberación inmediata 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 erupción cutánea grave o erupción acompañado de sintomatología general, tal como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares, dolores articulares o malestar general, debe suspender la medicación y procurar una evaluación médica de inmediato. Nevirapina no debe reiniciarse en estos pacientes.

Si los pacientes presentan una erupción cutánea que sospechan que está asociado con nevirapina, deben someterles a análisis de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a graves (ASAT o ALAT > 5 veces el LSN) debe suspenderse permanentemente el tratamiento con nevirapina.

Nevirapina también debe suspenderse permanentemente si se producen reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por erupción cutánea con sintomatología general (por ej., fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía) y afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. y no volver a reiniciarse (ver sección 4.3).

### Reacciones hepáticas

En pacientes tratados con nevirapina se ha producido hepatotoxicidad grave y con riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un periodo crítico que requiere una monitorización exhaustiva. El riesgo de reacciones hepáticas es mayor durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa después de este periodo y la monitorización debe continuarse a intervalos frecuentes a lo largo de todo el 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 ASAT o ALAT >2,5 veces el LSN y/o co-infección por hepatitis B y/o C al inicio del tratamiento antirretroviral está asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas durante el tratamiento antirretroviral en general, incluyendo los regímenes que contienen nevirapina.

El riesgo de reacciones adversas hepáticas con nevirapina es mayor en pacientes de sexo femenino y con recuentos de CD4 elevados al inicio del tratamiento con nevirapina en pacientes que no habían sido previamente tratadas. En un análisis retrospectivo de estudios clínicos agrupados con nevirapina comprimidos de liberación inmediata, el riesgo de reacciones hepáticas sintomáticas, a menudo asociadas con erupción cutánea, fue tres veces mayor en mujeres que en hombres (5,8% frente a 2,2%) y el riesgo de reacciones hepáticas sintomáticas fue mayor en pacientes de ambos sexos que no hubieran recibido tratamiento previo, con ARN de VIH-1 detectable en plasma y recuentos de CD4 elevados al iniciar el tratamiento con nevirapina. En especial en pacientes con carga viral plasmática de 50 copias/ml como mínimo de ARN de VIH-1, el riesgo de reacciones adversas hepáticas sintomáticas fue 12 veces mayor en mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm<sup>3</sup> que en mujeres con recuentos de CD4 <250 células/mm<sup>3</sup> (11,0% frente a 0,9%). Se observó mayor riesgo en hombres con ARN de VIH-1 detectable en plasma y recuentos de CD4 >400 células/mm<sup>3</sup> (6,3% frente a 1,2% en hombres con recuentos de CD4 <400 células/mm<sup>3</sup>). Este mayor riesgo de toxicidad basada en los umbrales de recuento de 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 toxicidad principal de nevirapina, y que exige una estrecha monitorización durante las primeras 18 semanas. Se les debe indicar que ante la manifestación de cualquier síntoma que sugiera hepatitis, deben interrumpir el tratamiento con nevirapina y procurar una evaluación médica inmediata, que debe incluir análisis de la función hepática.

### Monitorización hepática

Antes de iniciar el tratamiento con nevirapina y a intervalos adecuados durante el mismo, deben realizarse análisis de bioquímica clínica, incluyendo análisis de la función hepática.

Se ha informado de anomalías en los análisis de función hepática con nevirapina, algunas durante las primeras semanas de tratamiento.

Con frecuencia se describen aumentos asintomáticos de las enzimas hepáticas que no constituyen necesariamente una contraindicación para el uso de nevirapina. Los aumentos asintomáticos de la GGT no constituyen una contraindicación para la continuación del tratamiento.

La monitorización de los análisis de función hepática deben realizarse cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento; al tercer mes, y con regularidad a partir de entonces. Los pacientes deben someterse a análisis de la función hepática si presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

Para los pacientes que ya están en tratamiento con nevirapina de liberación inmediata dos veces al día y que pasan a Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG una vez al día no es necesario cambiar su programa de monitorización.

Si los valores de ASAT o ALAT  $\geq 2,5$  veces el LSN antes o durante el tratamiento, la función hepática debe analizarse con mayor frecuencia durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina no debe administrarse a pacientes con valores de ASAT o ALAT  $>5$  veces el LSN antes del tratamiento hasta que estos valores iniciales de ASAT/ALAT se estabilicen  $<5$  veces el LSN (ver sección 4.3).

Los médicos y los pacientes deben mantenerse alertas a signos prodrómicos o evidencia de hepatitis, tales como anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, hepatomegalia o dolor ante la palpación hepática. Debe indicarse a los pacientes que procuren atención médica inmediata si esto ocurre.

**Si los valores de ASAT o ALAT aumentan  $>5$  veces el LSN durante el tratamiento, debe suspenderse de inmediato la administración de nevirapina. Si los valores de ASAT o ALAT vuelven a los valores iniciales y si el paciente no ha presentado signos o síntomas clínicos de hepatitis, erupción cutánea, sintomatología general u otra evidencia que sugiera disfunción de algún órgano, se podría reiniciar nevirapina, según cada caso particular, con la dosis inicial de un comprimido de 200 mg de nevirapina de liberación inmediata una vez al día durante 14 días, seguida de un comprimido de Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada al día. En estos casos se requiere una monitorización hepática más frecuente. Si se repiten las anomalías en la función hepática, nevirapina debe suspenderse permanentemente.**

**Si se produce hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia Y valores de laboratorio anormales (tales como anomalías en los análisis de función hepática de carácter moderado o grave (excluyendo GGT)), nevirapina debe suspenderse permanentemente y no volver a reiniciarse. Nevirapina no debe reiniciarse en pacientes que hayan requerido una suspensión permanente a causa de hepatitis clínica debida a 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 insuficiencia hepática 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 bajo 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, consulte también la ficha técnica de estos medicamentos.

En los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías en la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben monitorizarse conforme a la práctica estándar. Ante evidencia de que se haya agravado la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Otras advertencias

**Profilaxis post-exposición:** En participantes no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de nevirapina como profilaxis post-exposición, un uso no autorizado, se ha informado de hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática que requirió trasplante. El uso de nevirapina no se ha evaluado en un estudio específico sobre profilaxis post-exposición, especialmente en lo que se refiere a duración de tratamiento, y por lo tanto, no se recomienda su uso.

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

Las mujeres en tratamiento con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, no deben hacer uso de tratamientos hormonales de control de la natalidad, a excepción del acetato de medroxiprogesterona de depósito, como único método de anticoncepción, ya que nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Por este motivo, y con el fin de reducir el riesgo de transmisión del VIH, se recomienda el uso adicional de métodos anticonceptivos de barrera (por ej., preservativos). Asimismo, 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. En cuanto al aumento de lípidos, existe, en algunos casos, evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no se cuenta con 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 las pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

En los ensayos clínicos, la administración de nevirapina estuvo relacionada con un aumento del colesterol HDL y una mejoría global de la proporción colesterol total/colesterol HDL. Sin embargo, en ausencia de estudios específicos, se desconoce la importancia clínica de este resultado. Asimismo, no se ha demostrado que nevirapina provoque alteraciones en la glucosa.

**Osteonecrosis:** Si bien se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se ha informado de casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Debe aconsejarse 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 establece una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede producirse una respuesta inflamatoria a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar afecciones clínicas graves, o que los síntomas se agraven. En general, estas reacciones se han observado durante las primeras semanas o meses de

iniciarse la terapia antirretroviral combinada (TARC). Algunos ejemplos de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Debe evaluarse todo síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha informado de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo, enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) durante la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo que tardó en manifestarse es más variable y estos efectos pueden suceder muchos meses después de iniciarse el tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Asimismo, no se recomienda combinar los siguientes medicamentos con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), fosamprenavir (si no se administra en combinación con dosis baja ritonavir) (ver sección 4.5).

La granulocitopenia está frecuentemente asociada con zidovudina. Por lo tanto, los pacientes tratados con la combinación nevirapina/zidovudina, y en especial los pacientes pediátricos y los pacientes bajo dosis más altas de zidovudina o los pacientes con baja reserva de médula ósea, en particular quienes tengan infección por VIH avanzada, presentan un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes deben monitorizarse cuidadosamente los parámetros hematológicos.

#### **Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG contiene lactosa**

Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG contiene 375 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Algunos pacientes tratados con otras formulaciones de nevirapina de liberación prolongada han informado de restos en las heces que pueden parecer comprimidos enteros. En base a los datos disponibles hasta el momento, no se ha observado que esto afecte a la respuesta terapéutica de estas otras formulaciones.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los siguientes datos se generaron con nevirapina comprimidos de liberación inmediata, pero cabe esperar que se apliquen a todas las formas farmacéuticas.

Nevirapina es un inductor de CYP3A y potencialmente de CYP2B6, y produce una inducción máxima al cabo de 2-4 semanas de inicio la terapia con dosis múltiples.

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

Los alimentos, los antiácidos o los medicamentos formulados con un tampón 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.

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la coadministración</b>
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b><i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i></b>		

Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C <sub>min</sub> ND Didanosina C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Emtricitabina	Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas CYP 450.	Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG y emtricitabina pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Abacavir	En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450.	Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG y abacavir pueden coadministrarse 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 Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Estavudina 30/40 mg dos veces al día	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C <sub>min</sub> ND Estavudina C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)  Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles parecieron inalterados.	Estavudina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	Los niveles plasmáticos de tenofovir no se alteraron con la coadministración con nevirapina.  Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la coadministración de tenofovir.	Tenofovir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.

<p>Zidovudina 100-200 mg tres veces al día</p>	<p>Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C<sub>min</sub> ND Zidovudina C<sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapina: zidovudina no tuvo efecto en su farmacocinética.</p>	<p>Zidovudina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.</p> <p>La granulocitopenia está comúnmente asociada con zidovudina. Por tanto, los pacientes tratados con nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y los pacientes con dosis más altas de zidovudina o los pacientes con baja reserva de médula ósea, en particular quienes tengan infección por VIH avanzada, presentan un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes deben monitorizarse cuidadosamente los parámetros hematológicos.</p>
<p><b><i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i></b></p>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día</p>	<p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C<sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>No se recomienda la coadministración de efavirenz y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (ver sección 4.4) debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en comparación con la eficacia de ninguno de estos INNTI solo (para los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1 sobre formulaciones de nevirapina de liberación inmediata).</p>
<p>Etravirina</p>	<p>El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de etravirina.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG con los INNTI (ver sección 4.4).</p>
<p>Rilpivirina</p>	<p>La interacción no se ha estudiado.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG con los INNTI (ver sección 4.4).</p>
<p><b><i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i></b></p>		
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100 mg una vez al día</p>	<p>Atazanavir/r 300/100mg: Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p>	<p>No se recomienda la coadministración de atazanavir/ritonavir con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (ver sección 4.4).</p>

	<p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r  AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02)  Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60)  Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24)  (comparado con 300/100 mg sin nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)  Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43)  Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)  Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32)  Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)  Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82)  Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)  Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85)  Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)  Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49)  Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	No se recomienda coadministrar fosamprenavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG si fosamprenavir no se coadministra también con ritonavir (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg dos veces al día	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)  Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96)  Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)  Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)  Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35)  Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg dos veces al día	<p><u>Pacientes adultos:</u>  Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)  Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74)  Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Se recomienda un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 533/133 mg (4 cápsulas) o 500/125 mg (5 comprimidos de 100/25 mg cada uno) dos veces al día con las comidas, en combinación con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. No se requiere ajuste de dosis de Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG cuando se coadministra con lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día	<u>Pacientes pediátricos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)	En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m <sup>2</sup> dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, 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 <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)  Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no produce cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	Ritonavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Saquinavir/ritonavir	Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente importante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.	Saquinavir/ritonavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	No se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas. Los escasos datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución no clínicamente significativa del 20 % de la C <sub>min</sub> del TPV.	Tipranavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
<b>Inhibidores de fusión</b>		
Enfuvirtida	En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	Enfuvirtida y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Maraviroc 300 mg una vez al día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C <sub>min</sub> ND Maraviroc C <sub>max</sub> ↔ 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 Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
<b>Inhibidores de la integrasa</b>		

Elvitegravir/ cobicistat	No se ha estudiado la interacción. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por lo tanto, la coadministración probablemente resulte en niveles plasmáticos alterados de cobicistat y Nevirapina Tarbis 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.	No se recomienda coadministrar Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG con elvitegravir en combinación con cobicistat (ver sección 4.4).
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Dada la vía metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones.	Raltegravir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
<b>Antibióticos</b>		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 1,24 comparado con controles históricos.	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Dado que el metabolito activo de la claritromicina redujo la actividad contra <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , puede alterarse toda la actividad frente al patógeno. Deben considerarse alternativas a claritromicina, como azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.
Rifabutina 150 o 300 mg una vez al día	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68) Se notificó un aumento clínicamente no importante 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 Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Rifabutina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad entre pacientes, algunos pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a rifabutina y mayor riesgo de toxicidad a causa de rifabutina. Por lo tanto, debe tenerse precaución con la coadministración.

<p>Rifampicina 600 mg una vez al día</p>	<p>Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C<sub>min</sub> ND Rifampicina C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C<sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapina C<sub>max</sub> ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.</p>	<p>No se recomienda coadministrar rifampicina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y bajo un tratamiento que incluya Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, pueden considerar el uso conjunto de rifabutina en su lugar.</p>
<p><b>Antifúngicos</b></p>		
<p>Fluconazol 200 mg una vez al día</p>	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapina: exposición: ↑ 100 % en comparación con datos históricos con nevirapina administrada sola.</p>	<p>Dado el riesgo de mayor exposición a Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se coadministran, y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.</p>
<p>Itraconazol 200 mg una vez al día</p>	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C<sub>min</sub> ↓ 0,13 Itraconazol C<sub>max</sub> ↓ 0,62</p> <p>Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.</p>	<p>Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se coadministren.</p>
<p>Ketoconazol 400 mg una vez al día</p>	<p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C<sub>min</sub> ND Ketoconazol C<sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.</p>	<p>No se recomienda coadministrar ketoconazol y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (ver sección 4.4).</p>
<p><b>Antivirales para hepatitis B y C crónicas</b></p>		

Adefovir	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por parte de 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 participar en el metabolismo de los fármacos en humanos, y se excreta renalmente. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	Adefovir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Entecavir	Entecavir no es un sustrato ni un inductor ni un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Dada la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	Entecavir y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	Los interferones no tienen efecto conocido en CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	Los interferones y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Ribavirina	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por parte de ribavirina (ver sección 5.1). Esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Ribavirina no inhibe las enzimas del citocromo P450 y en los estudios toxicológicos no hay evidencia de que ribavirina induzca enzimas hepáticas. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	Ribavirina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato ni un inductor ni un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Dada la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	Telbivudina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina.  Nevirapina $C_{min}$ ↑ 1,07	Cimetidina y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.

<b>ANTITROMBÓTICOS</b>		
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 conjuntamente.	Debe garantizarse una monitorización minuciosa del nivel de anticoagulación.
<b>ANTICONCEPTIVOS</b>		
Acetato de medroxiprogesterona en depósito (MPA depot) 150 mg cada 3 meses	MPA depot AUC ↔ MPA depot C <sub>min</sub> ↔ MPA depot C <sub>max</sub> ↔  Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 1,20	La coadministración con nevirapina no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA depot. MPA depot y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG pueden coadministrarse sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C <sub>min</sub> ND EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres bajo tratamiento con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (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 en depósito (MPA depot) en combinación con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
Noretindrona (NET) 1,0 mg una vez al día	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres bajo tratamiento con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (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 en depósito (MPA depot) en combinación con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.
<b>ANALGÉSICOS/OPIOIDES</b>		
Dosis de metadona individualizada según cada paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C <sub>min</sub> ND Metadona C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50-0,67)	En los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG debe monitorizarse la manifestación de síndrome de abstinencia y ajustarse la dosis de metadona por consiguiente.
<b>PLANTAS MEDICINALES</b>		

<p>Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir con 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 producidas por el hipérico.</p>	<p>No deben coadministrarse preparaciones a base de hierbas medicinales que contengan hipérico y Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (ver sección 4.3). Si el paciente ya está tomando hipérico, deben comprobarse los niveles de nevirapina, y si es posible la carga viral, y suspender la administración de hipérico. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al suspender la administración de hipérico. Puede ser necesario ajustar la dosis de Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con hipérico.</p>
--	---	--

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. Ketoconazol y 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 hay disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios reproductivos en conejos y ratas preñadas 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 recete nevirapina a mujeres embarazadas (ver sección 4.4). En el momento de tomar una decisión médica debe tenerse en cuenta que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de CD4 superiores a 250 células/mm<sup>3</sup> 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 de toxicidad observada 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 CD4 superiores a 250 células/mm<sup>3</sup> pueda también aplicarse a las mujeres embarazadas. Todos los estudios aleatorizados sobre este tema excluyeron específicamente a las mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas no estuvieron debidamente representadas en los estudios de cohortes, ni tampoco en los meta-análisis.

Lactancia

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la

transmisión del VIH.

### Fertilidad

En los estudios de toxicidad para la reproducción se observó fertilidad disminuida en las 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, debe advertirse a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento con nevirapina. Por consiguiente, debe recomendarse precaución al conducir un coche o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan fatiga, deben evitar trabajos potencialmente peligrosos como conducir o utilizar máquinas.

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con nevirapina de liberación prolongada notificadas con más frecuencia en pacientes que nunca antes recibieron tratamiento (incluyendo la fase inicial con liberación inmediata) durante el estudio clínico 1100.1486 (VERxVE) fueron erupción cutánea, náuseas, anomalías en las pruebas de función hepática, cefalea, fatiga, hepatitis, dolor abdominal, diarrea y fiebre. No hay reacciones adversas nuevas con nevirapina comprimidos de liberación prolongada que no se hayan identificado previamente con nevirapina comprimidos de liberación inmediata y suspensión oral.

La experiencia post-comercialización con nevirapina ha demostrado que las reacciones adversas más graves son el síndrome de Stevens-Johnson/la necrólisis epidérmica tóxica, la hepatitis grave/insuficiencia hepática, y la reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizada por erupción cutánea con sintomatología general (por ej., fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía) y afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las 18 primeras semanas de tratamiento constituyen un periodo crítico que requiere una estrecha monitorización (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, que pueden tener una relación causal con la administración de nevirapina. Las frecuencias descritas a continuación se basan en las tasas brutas de incidencia de reacciones adversas observadas en los grupos tratados con nevirapina de liberación inmediata (fase inicial, tabla 1) y con nevirapina de liberación prolongada (fase aleatorizada/ fase de mantenimiento, tabla 2) del estudio clínico 1100.1486 con 1.068 pacientes expuestos a nevirapina en combinación con tenofovir/emtricitabina.

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 ( $< 1/10.000$ ).

### **Tabla 1: Fase inicial con nevirapina de liberación inmediata**

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes granulocitopenia

Raras anemia

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Poco frecuentes: hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria), reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, reacción anafiláctica

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes cefalea

#### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes dolor abdominal, náuseas, diarrea  
Poco frecuentes vómitos

#### *Trastornos hepatobiliares*

Poco frecuentes ictericia, hepatitis fulminante (que puede ser mortal)  
Raras hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (0,09%)

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes erupción cutánea (6,7%)  
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 fatiga, fiebre

#### *Exploraciones complementarias*

Poco frecuentes anomalías en los análisis 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 hepáticas; hipertransaminasemia), disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

### **Tabla 2: Fase de mantenimiento de nevirapina de liberación prolongada**

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes anemia, granulocitopenia

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Poco frecuentes hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria), reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, reacción anafiláctica

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes cefalea

#### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea

#### *Trastornos hepatobiliares*

Frecuentes hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,6%) Poco frecuentes ictericia, hepatitis fulminante (que puede ser mortal)

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes erupción cutánea (5,7%)  
Poco frecuentes síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (que puede ser mortal) (0,6%),  
angioedema, urticaria

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Poco frecuentes artralgia, mialgia

### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Frecuentes fatiga  
Poco frecuentes fiebre

### *Exploraciones complementarias*

Frecuentes anomalías en los análisis 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 hepáticas; hipertransaminasemia), disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en otros estudios con nevirapina o mediante la vigilancia posterior a la comercialización, pero no se observaron en el estudio clínico controlado, aleatorizado 1100.1486.

Dado que en el estudio 1100.1486 no se observó granulocitopenia, reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, reacción anafiláctica, ictericia, hepatitis fulminante (que puede ser mortal), urticaria, disminución del fósforo en sangre y aumento de la presión arterial durante la fase inicial con nevirapina de liberación inmediata, la categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a nevirapina de liberación inmediata en la fase inicial del estudio clínico controlado, aleatorizado 1100.1486 (n=1.068).

En consecuencia, puesto que en el estudio 1100.1486 no se observaron anemia, granulocitopenia, anafilaxis, ictericia, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (que puede ser mortal), angioedema, fósforo disminuido en sangre y aumento de la presión arterial durante la fase de mantenimiento con nevirapina comprimidos de liberación prolongada, la categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a nevirapina de liberación prolongada en la fase de mantenimiento del estudio clínico controlado, aleatorizado 1100.1486 (n=505).

### *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 combinación con otros agentes antirretrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estas reacciones adversas generalmente están asociadas con otros agentes antirretrovirales y pueden producirse cuando nevirapina se utiliza en combinación con otros agentes; sin embargo, es poco probable que estas reacciones adversas se deban al tratamiento con nevirapina. Rara vez se han registrado síndrome hepatorenal.

Al iniciar la terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede manifestarse una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se ha informado de trastornos autoinmunitarios (como, por ejemplo, la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su manifestación es más variable y estos efectos pueden aparecer muchos meses después de iniciarse el 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 la erupción cutánea. Por lo general, las erupciones son eritematosas maculopapulares, de leves a moderadas, con o sin prurito, localizadas en el tronco, cara y extremidades. Se ha descrito hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema y urticaria). Las erupciones se producen de forma aislada o en el marco de una reacción medicamentosa con eosinofilia y sintomatología sistémica, caracterizada por erupción asociada con sintomatología general (por ej., fiebre,

artralgia, mialgia y linfadenopatía) y afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal.

Se han producido reacciones cutáneas graves y con 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 las erupciones graves se produjeron durante las primeras 6 semanas de tratamiento, algunas necesitaron hospitalización, e incluso un paciente necesitó una intervención quirúrgica (ver sección 4.4).

En el estudio 1100.1486 (VERxVE) los pacientes nunca antes tratados con antiretrovirales recibieron una dosis inicial de nevirapina 200 mg de liberación inmediata una vez al día durante 14 días (n=1.068) y luego fueron aleatorizados para recibir nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o nevirapina 400 mg de liberación prolongada una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. Los datos de seguridad incluyeron todas las visitas de los pacientes hasta el momento en el que el último paciente completó las 144 semanas en el estudio. Esto también incluye los datos de seguridad extraídos de las visitas de los pacientes tras la extensión abierta del estudio posterior a la semana 144 (a la que pudieron integrarse pacientes de cualquier grupo de tratamiento que hubieran completado la fase ciega de 144 semanas). Las erupciones cutáneas graves o potencialmente mortales relacionadas con el tratamiento con nevirapina ocurrieron en un 1,1 % de los pacientes durante la fase inicial con nevirapina de liberación inmediata. Se produjeron erupciones graves en un 1,4 % y un 0,2 % de los grupos con nevirapina de liberación inmediata y nevirapina de liberación prolongada, respectivamente, durante la fase aleatorizada. Durante la fase aleatorizada de este estudio no se notificaron efectos eruptivos potencialmente mortales (Grado 4) que se considerasen relacionados con nevirapina. En el estudio se notificaron seis casos de síndrome de Stevens-Johnson, de los que todos, excepto uno, ocurrieron dentro de los 30 primeros días de tratamiento con nevirapina.

En el estudio 1100.1526 (TRANxITION) los pacientes en tratamiento con nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día durante al menos 18 semanas fueron aleatorizados para recibir nevirapina 400 mg de liberación prolongada una vez al día (n=295) o para mantener su tratamiento con nevirapina de liberación inmediata (n=148). En este estudio, no se observó ningún caso de erupción de Grado 3 o 4 en ningún grupo de tratamiento.

### *Hepatobiliares*

Las anomalías observadas con mayor frecuencia en la analítica de laboratorio fueron aumentos en los análisis de función hepática (PFH), incluyendo ALAT, ASAT, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Los aumentos asintomáticos de los niveles de GGT son lo más frecuentes. Se ha informado de casos de ictericia. En pacientes tratados con nevirapina se han producido casos de hepatitis (hepatotoxicidad grave y con riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal). El mejor factor de predicción de un efecto hepático grave fue el aumento en los análisis de función hepática iniciales. Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un periodo crítico que requiere monitorización minuciosa (ver sección 4.4).

En el estudio 1100.1486 (VERxVE) pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento recibieron una dosis inicial de nevirapina 200 mg de liberación inmediata una vez al día durante 14 días y después fueron aleatorizados para recibir nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o nevirapina 400 mg de liberación prolongada una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. Se incorporaron pacientes con recuentos de CD4 < 250 células/mm<sup>3</sup> en mujeres y < 400 células/mm<sup>3</sup> en hombres. En este estudio los datos sobre los síntomas potenciales de efectos hepáticos se recogieron prospectivamente. Los datos de seguridad incluyen todas las visitas de pacientes hasta el momento en el que el último paciente completó la semana 144 del estudio. La incidencia de efectos hepáticos sintomáticos durante la fase inicial de nevirapina de liberación inmediata fue de un 0,5 %. Después del periodo inicial, la incidencia de efectos hepáticos sintomáticos fue de un 2,4 % en el grupo de nevirapina de liberación inmediata y de un 1,6% en el grupo de nevirapina de liberación prolongada. En

total, la incidencia de efectos hepáticos sintomáticos fue comparable entre los hombres y las mujeres incluidos en VERxVE.

En el estudio 1100.1526 (TRANxITION), no se observó ningún caso de efecto hepático clínico de Grado 3 o 4 en ningún grupo de tratamiento.

#### Población pediátrica

En base a la experiencia en un ensayo clínico con nevirapina comprimidos de liberación inmediata y suspensión oral con 361 pacientes pediátricos, la mayoría de los cuales recibió tratamiento combinado con ZDV y/o ddI, las reacciones adversas relacionadas con nevirapina informadas con mayor frecuencia fueron similares a las observadas en adultos. Se observó granulocitopenia con mayor frecuencia en los niños. En un ensayo clínico abierto (ACTG 180) se observó granulocitopenia que se consideró relacionada con el medicamento en 5/37 pacientes (13,5%). En ACTG 245, un estudio a doble ciego controlado con placebo, la frecuencia de granulocitopenia grave relacionada con el medicamento fue de 5/305 (1,6%). En esta población se ha informado de 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 de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

No se conoce un antídoto para la sobredosis de nevirapina. Se han notificado casos de sobredosis con nevirapina liberación inmediata, a dosis de 800 a 6.000 mg al día, durante un periodo de hasta 15 días. Los pacientes presentaron edema, eritema nudoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltrados pulmonares, erupción cutánea, vértigo, vómitos, aumento de las transaminasas y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron al suspender 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 neutropenia e hiperlactatemia aisladas leves, que se resolvieron espontáneamente y sin complicaciones clínicas al cabo de una semana. Un año después, el desarrollo del niño seguía siendo 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

Nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 (INNTI). 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ .

#### Actividad antiviral *in vitro*

Nevirapina obtuvo un valor de la mediana de concentración eficaz 50 (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> fue de 90 nM. Se obtienen valores de EC<sub>50</sub> similares al medir la actividad antivírica de nevirapina en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos o líneas de células linfoblastoides. En cultivos celulares, nevirapina no tiene actividad antivírica frente a cepas del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

Nevirapina mostró una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 *in vitro* en combinación con efavirenz (ver sección 4.5), al igual que actividad aditiva al antagonismo del inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Nevirapina mostró actividad sinérgica anti VIH-1 aditiva en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) 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 cultivos celulares se observaron aislados de VIH-1 con menor sensibilidad a la nevirapina (100-250 veces menor). El análisis genotípico mostró mutaciones en el gen Y181C y/o V106A del VIH-1 RT, dependiendo de la cepa de virus y la línea celular utilizada. El tiempo hasta el desarrollo de resistencia a nevirapina en el cultivo celular no se modificó cuando la selección incluyó nevirapina en combinación con otros INNTI.

El análisis genotípico de los aislados obtenidos de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo y con fracaso virológico (n=71) tratados 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 resistencia a INNTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L y M230L.

Se realizó un análisis genotípico en aislados de 86 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que abandonaron el estudio VERxVE (1100.1486) después de experimentar fracaso virológico (rebote, respuesta parcial) o una reacción adversa o un aumento transitorio en la carga viral durante el transcurso del estudio. Los análisis de estas muestras de pacientes que recibieron nevirapina de liberación inmediata dos veces al día o nevirapina de liberación prolongada una vez al día en combinación con tenofovir y emtricitabina mostraron que los aislados de 50 pacientes contenían mutaciones relacionadas con resistencia esperadas en un tratamiento a base de nevirapina. De estos 50 pacientes, 28 desarrollaron resistencia a efavirenz y 39 desarrollaron resistencia a etravirina (la mutación relacionada con resistencia emergente más frecuente fue Y181C). No hubo diferencias basadas en la formulación tomada (de liberación inmediata dos veces al día o de liberación prolongada una vez al día).

Las mutaciones observadas en los fracasos fueron las esperadas en un tratamiento a base de nevirapina. Se observaron dos nuevas sustituciones en codones previamente asociados con la resistencia a nevirapina: un paciente con Y181I en el grupo con nevirapina de liberación prolongada y un paciente con Y188N en el grupo con nevirapina de liberación inmediata; la resistencia a nevirapina se confirmó por fenotipo.

### Resistencia cruzada

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

### Resultados clínicos

Nevirapina se ha evaluado tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con experiencia de tratamiento.

### Ensayos clínicos con comprimidos de liberación prolongada

La eficacia clínica de nevirapina de liberación prolongada se basa en datos de 48 semanas de un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, a doble ciego y de doble simulación (VERxVE-estudio 1100.1486) en pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento, y en datos de 24 semanas de un ensayo clínico aleatorizado y abierto en pacientes que pasaron de nevirapina comprimidos de liberación inmediata dos veces al día a nevirapina comprimidos de liberación prolongada una vez al día (TRANxITION-estudio 1100.1526).

#### *Pacientes sin tratamiento previo*

VERxVE (estudio 1100.1486) es un estudio de fase 3 en el que pacientes nunca antes tratados recibieron nevirapina 200 mg de liberación inmediata una vez al día durante 14 días y después fueron aleatorizados para recibir nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o nevirapina 400 mg de liberación prolongada una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. La aleatorización se estratificó mediante el cribado del nivel de ARN de VIH-1 ( $\leq 100.000$  copias/ml y  $> 100.000$  copias/ml). En la Tabla 1 se detallan características demográficas e iniciales de la enfermedad seleccionadas.

**Tabla 1: Características demográficas e iniciales de la enfermedad en el estudio 1100.1486**

<b>Nevirapina de liberación inmediata</b> n=508*		<b>Nevirapina de liberación prolongada</b> n=505
<b>Sexo</b>		
- Hombre	85%	85%
- Mujer	15%	15%
<b>Raza</b>		
- Blanca	74%	77%
- Negra	22%	19%
- Asiática	3%	3%
- Otra **	1%	2%
<b>Región</b>		
- América del Norte	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latinoamérica	10%	12%
- África	11%	10%
<b>Concentración plasmática inicial de ARN de VIH-1 (<math>\log_{10}</math> copias/ml)</b>		
- Media (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100.000$	66%	67%
- $> 100.000$	34%	33%
<b>Recuento inicial de CD4 (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
- Media (DE)	228 (86)	230 (81)
<b>Subtipo de VIH-1</b>		
- B	71%	75%
- No-B	29%	24%

\* Incluye a 2 pacientes que fueron aleatorizados pero nunca recibieron medicamentos a ciegas.

\*\* Incluye a indios americanos/ nativos de Alaska e isleños hawaianos/del Pacífico.

La tabla 2 describe los resultados a la semana 48 en el estudio VERxVE (1100.1486). Estos resultados incluyen todos los pacientes que fueron aleatorizados después del periodo inicial de 14 días con nevirapina de liberación inmediata y recibieron al menos una dosis del medicamento ciego.

**Tabla 2: Resultados a la semana 48 en el estudio 1100.1486\***

	<b>Nevirapina de liberación inmediata n=506</b>	<b>Nevirapina de liberación prolongada n=505</b>
Paciente con respuesta virológica (ARN de VIH-1 < 50 copias/ml)	75,9%	81,0%
Fracaso virológico	5,9%	3,2%
- Nunca suspendido hasta la semana 48	2,6%	1,0%
- Rebote	3,4%	2,2%
Medicamento suspendido antes de la semana 48	18,2%	15,8%
- Muerte	0,6%	0,2%
- Reacciones adversas	8,3%	6,3%
- Otro**	9,3%	9,4%

\* Incluye a pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento ciego después de la aleatorización. Se excluye a los pacientes que suspendieron el tratamiento durante el periodo inicial.

\*\* Incluye pérdida de seguimiento, retiro de consentimiento, incumplimiento, falta de eficacia, embarazo, y otros.

A la semana 48, el cambio medio respecto del valor inicial en el recuento de CD4 fue de 184 células/mm<sup>3</sup> y de 197 células/mm<sup>3</sup> para los grupos tratados con nevirapina de liberación inmediata y nevirapina de liberación prolongada, respectivamente.

La tabla 3 muestra los resultados a las 48 semanas en el estudio 1100.1486 (después de la aleatorización) según carga viral inicial.

**Tabla 3: Resultados a las 48 semanas en el estudio 1100.1486 según carga viral inicial\***

	<b>Número con respuesta/número total (%)</b>		<b>Diferencia porcentual (IC 95% )</b>
	<b>Nevirapina de liberación inmediata</b>	<b>Nevirapina de liberación prolongada</b>	
Nivel de carga viral inicial de VIH-1 (copias/ml)			
- ≤ 100.000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- > 100.000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
<b>Total</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1, 10,0)**</b>

\* Incluye a los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento ciego después de la aleatorización. Se excluye a los pacientes que suspendieron el tratamiento durante el periodo inicial.

\*\* Basado en cálculos estadísticos de Cochran con corrección de continuidad del cálculo de la varianza.

El porcentaje global de pacientes que respondieron al tratamiento observado en el estudio 1100.1486 (incluyendo la fase inicial), independientemente de la formulación, es de 793/1.068 = 74,3 %. El denominador 1.068 incluye a 55 pacientes que suspendieron el tratamiento durante la fase inicial y dos

pacientes aleatorizados que nunca recibieron tratamiento con la dosis aleatorizada. El numerador 793 es el número de pacientes que respondieron al tratamiento a las 48 semanas (384 del grupo de liberación inmediata y 409 del grupo de liberación prolongada).

#### Lípidos, Cambio del valor inicial

La tabla 4 muestra los cambios de los valores iniciales de lípidos en ayunas.

**Tabla 4: Resumen de los valores de laboratorio de los lípidos iniciales (preselección) y a la semana 48 del estudio 1100.1486**

	Nevirapina de liberación inmediata			Nevirapina de liberación prolongada		
	Valor basal (media) n=503	Semana 48 (media) n=407	Cambio porcentual* n=406	Valor basal (media) n=505	Semana 48 (media) n=419	Cambio porcentual* n=419
LDL (mg/dl)	98,8	110,0	+9	98,3	109,5	+7
HDL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39,0	50,0	+27
Colesterol total (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Colesterol total/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglicéridos (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\* El cambio porcentual es la mediana de los cambios en cada paciente a partir del valor inicial en los pacientes con tanto valor inicial como valor a la semana 48, y no es la simple diferencia entre los valores iniciales y los valores medios en la semana 48, respectivamente.

#### Pacientes que pasan de nevirapina de liberación inmediata a nevirapina de liberación prolongada

TRANxITION (estudio 1100.1526) es un estudio de Fase 3 para evaluar la seguridad y la actividad antiviral en pacientes que pasan de nevirapina de liberación inmediata a nevirapina de liberación prolongada. En este estudio abierto, 443 pacientes ya en tratamiento antiviral con nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día y con un ARN de VIH-1 <50 copias/ml se aleatorizaron para recibir nevirapina 400 mg de liberación prolongada una vez al día o a nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día en un proporción de 2:1. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibían tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base, mientras que el resto de los pacientes recibía abacavir sulfato + lamivudina o zidovudina + lamivudina. Aproximadamente la mitad de los pacientes llevaban al menos 3 años de exposición previa a nevirapina de liberación inmediata antes de entrar en el estudio 1100.1526.

Al cabo de 24 semanas de la aleatorización en el estudio TRANxITION, un 92,6 % y un 93,6 % de los pacientes que recibían nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o nevirapina 400 mg de liberación prolongada una vez al día, respectivamente, siguieron teniendo un ARN de VIH-1 < 50 copias/ml

#### Población pediátrica

Los resultados del análisis a las 48 semanas del estudio en Sudáfrica BI 1100.1368 confirmaron que las dosis de nevirapina de los grupos con 4/7 mg/kg y 150 mg/m<sup>2</sup> fueron bien toleradas y efectivas para el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo. A la semana 48 se observó en ambos grupos de dosis una marcada mejoría del porcentaje de células CD4+. Asimismo, ambos regímenes posológicos fueron también eficaces para reducir 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 farmacocinética de la nevirapina se ha investigado en un estudio de dosis única (estudio 1100.1485) de nevirapina de liberación prolongada en 17 voluntarios sanos. La biodisponibilidad relativa de nevirapina administrada en forma de un comprimido de nevirapina de 400 mg de liberación prolongada en comparación con dos comprimidos de nevirapina 200 mg de liberación inmediata fue de aproximadamente un 75 %. La media de la concentración plasmática máxima de nevirapina fue de 2.060 ng/ml, y fue determinada a una media de 24,5 horas después de la administración de 400 mg de nevirapina comprimidos de liberación prolongada.

También se ha investigado la farmacocinética de nevirapina de liberación prolongada en un estudio farmacocinético de dosis múltiples (estudio 1100.1489) en 24 pacientes infectados por VIH-1 que pasaron de un tratamiento crónico con nevirapina de liberación inmediata a nevirapina de liberación prolongada. El  $AUC_{0-24,ss}$  y la  $C_{min,ss}$  de nevirapina determinados después de 19 días de administración en ayunas de nevirapina 400 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día fueron de aproximadamente un 80% y un 90%, respectivamente, del  $AUC_{0-24,ss}$  y la  $C_{min,ss}$  determinados cuando se administró a los pacientes nevirapina 200 mg comprimidos de liberación inmediata dos veces al día. La media geométrica de la  $C_{min,ss}$  de nevirapina fue de 2.770 ng/ml.

Cuando nevirapina de liberación prolongada se administró con una comida rica en grasas, el  $AUC_{0-24,ss}$  y la  $C_{min,ss}$  de nevirapina fueron aproximadamente un 94% y un 98%, respectivamente, del  $AUC_{0-24,ss}$  y la  $C_{min,ss}$  determinados cuando se administró a los pacientes nevirapina comprimidos de liberación inmediata. La diferencia observada en la farmacocinética de nevirapina cuando nevirapina comprimidos de liberación prolongada se administra en ayunas o con alimentos no se considera clínicamente importante. Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG puede tomarse con o sin alimentos.

Algunos pacientes han notificado la aparición de restos en las heces que pueden parecer comprimidos enteros. En base a los datos disponibles hasta el momento, no se ha observado que esto afecte a la respuesta terapéutica.

### Distribución:

Nevirapina es lipofílica y esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Tras la administración intravenosa a adultos sanos, el volumen de distribución ( $V_{dss}$ ) de la nevirapina fue de  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, lo que sugiere una amplia distribución en el ser humano. Nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se detecta en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 60% en un intervalo de concentración en plasma de 1 a 10 microgramos/ml. Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo humano ( $n = 6$ ) fueron del 45% ( $\pm 5\%$ ) de las concentraciones en el plasma. Esta proporción es aproximadamente igual a la fracción no ligada a proteínas plasmáticas.

### Biotransformación y eliminación:

Los estudios *in vivo* realizados en el ser humano y los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano han demostrado que nevirapina sufre una extensa biotransformación a través del metabolismo del citocromo P450 (oxidativo) en diversos metabolitos hidroxilados. Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que el metabolismo oxidativo de nevirapina está mediado esencialmente por isozimas del citocromo P450 de la familia CYP3A, si bien es posible que otras isozimas desempeñen un papel secundario. En un estudio de equilibrio/excreción de masa realizado en ocho voluntarios sanos de sexo masculino, tratados hasta alcanzar el estado de equilibrio con 200 mg de nevirapina dos veces al día, seguidos de una dosis única de 50 mg de  $^{14}C$ - nevirapina, se recuperó aproximadamente el  $91,4 \pm 10,5\%$  de la dosis radiomarcada, siendo la orina ( $81,3 \pm 11,1\%$ ) la vía principal de excreción en comparación con las heces ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Más del 80 % de la radioactividad en orina se compuso de conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados. Por consiguiente, el metabolismo por el 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 la orina (lo que representa  $<3\%$  de la dosis total) correspondió al compuesto

original. Por lo tanto, la excreción renal desempeña un papel secundario en la eliminación del compuesto original.

Se ha demostrado que nevirapina es un inductor de enzimas metabólicas hepáticas del citocromo P450. 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 continúa con 2 a 4 semanas de tratamiento con 200-400 mg/día. La autoinducción también implica un descenso correspondiente de la semivida de la fase terminal de nevirapina en el plasma, de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de dosis múltiples de 200-400 mg/día.

*Insuficiencia renal:* La farmacocinética de una dosis única de nevirapina de liberación inmediata se ha comparado en 23 pacientes con insuficiencia renal leve ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), moderada ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) o grave ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min), insuficiencia renal o enfermedad renal en fase terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min). La insuficiencia renal (leve, moderada y grave) no produce un cambio significativo en la farmacocinética de nevirapina.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requerían diálisis mostraron una reducción del 43,5% en el AUC de nevirapina después de un periodo de exposición de una semana. Se observó también la acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en el plasma. Los resultados sugieren que el tratamiento complementario en adultos con una dosis adicional de un comprimido de liberación inmediata de 200 mg de nevirapina después de cada tratamiento de diálisis ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Aparte de esto, los pacientes con  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min no requieren un ajuste de la dosis de nevirapina. En pacientes pediátricos con disfunción renal sometidos a diálisis se recomienda que después de cada tratamiento de diálisis los pacientes reciban una dosis adicional de nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata que represente un 50 % de la dosis diaria recomendada de nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata, lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Nevirapina comprimidos de liberación prolongada no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal y en su lugar debe utilizarse nevirapina de liberación inmediata.

*Insuficiencia hepática:* Se realizó un estudio en 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 pudo aplicarse) como medida de deficiencia hepática.

Los pacientes bajo estudio recibían tratamiento antirretroviral con 200 mg de nevirapina de liberación inmediata dos veces al día durante desde 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 presentaron concentraciones mínimas de nevirapina superiores a 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 comprimidos de liberación inmediata 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, lo que sugiere que los pacientes con función hepática agravada y ascitis pueden presentar riesgo de acumular nevirapina en la circulación sistémica. Dado que nevirapina en dosis múltiples induce su propio metabolismo, es posible que este estudio de dosis única no refleje el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dosis múltiples (ver sección 4.4). Nevirapina Tarbis Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG no se ha evaluado en pacientes con deficiencia hepática y en su lugar debe utilizarse nevirapina de liberación inmediata.

### *Sexo*

Dentro del estudio multinacional 2NN con nevirapina de liberación inmediata se realizó un subestudio farmacocinético con una población de 1077 pacientes, de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina 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 sexo no puede explicarse por el tamaño corporal.

En el estudio 1100.1486 se ha investigado la influencia del sexo en la farmacocinética de nevirapina de liberación prolongada. Las mujeres tienden a presentar concentraciones mínimas más altas (aproximadamente un 20-30 %) en ambos grupos de tratamiento, el de nevirapina de liberación prolongada y el de nevirapina de liberación inmediata.

### *Población de edad avanzada*

La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece alterarse con la edad (en un intervalo de 18 a 68 años). No se ha investigado nevirapina específicamente en pacientes mayores de 65 años. En el estudio 1100.1486, los pacientes negros (n = 80/grupo) mostraron una concentración mínima aproximadamente 30 % más alta que los pacientes caucásicos (250-325 pacientes/grupo) tanto en el grupo de tratamiento con nevirapina de liberación inmediata como en el de nevirapina de liberación prolongada durante 48 semanas de tratamiento con 400 mg/día.

### *Población pediátrica*

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

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (intervalo de edades de 0,77 a 13,7 años) del grupo de muestreo intensivo demostraron 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<sup>2</sup> dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4 a 6 microgramos/ml (como se esperaba 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 de SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, o PACTG) permitió la evaluación de pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad (n = 17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro de la gama observada en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, en particular en el segundo mes de edad.

En el estudio 1100.1518 se evaluó la farmacocinética de nevirapina de liberación prolongada. Un total de 85 pacientes (de 3 a < 18 años) recibieron una dosis de nevirapina de liberación inmediata ajustada a su peso o superficie corporal, durante un mínimo de 18 semanas y después pasaron a nevirapina de liberación prolongada (2 x 100 mg, 3 x 100 mg o 1 x 400 mg una vez al día), en combinación con otros antiretrovirales durante 10 días. Los cocientes de la media geométrica observados de nevirapina de liberación prolongada respecto de nevirapina de liberación inmediata fueron de ~ 90% para  $C_{min,ss}$  y  $AUC_{ss}$ , con intervalos de confianza del 90% dentro de 80 % a 125 %; el cociente de  $C_{max,ss}$  fue menor y acorde con la administración de una forma farmacéutica de liberación prolongada una vez al día. La media geométrica de las concentraciones plasmáticas valle en estado estacionario de nevirapina de liberación prolongada fue de 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml y 5.350 ng/ml en los grupos de 3 a < 6 años, de 6 a < 12 años y de 12 a < 18 años de edad, respectivamente. En general, la exposición en niños fue similar a la observada en adultos tratados con nevirapina de liberación prolongada en el estudio 1100.1486.

En estudios paralelos de biodisponibilidad de dosis única (estudios 1100.1517 y 1100.1531), los comprimidos de liberación prolongada de nevirapina 50 mg y 100 mg mostraron características de liberación extendida en lo que refiere a absorción prolongada y concentraciones máximas más bajas, parecidas a las encontradas cuando se comparó un comprimido de liberación prolongada de 400 mg con un comprimido de liberación inmediata de nevirapina de 200 mg.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los observados en los ensayos clínicos, conforme a los estudios convencionales de farmacología, seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. En los estudios de carcinogénesis, nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Estos resultados muy probablemente se relacionen con la potente actividad inductora de enzimas hepáticas de nevirapina y no con un mecanismo de acción genotóxico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa (monohidrato)  
Hipromelosa  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

Frasco de HDPE: usar en los 30 días siguientes a su apertura inicial

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de cloruro de polivinilo (PVC)/lámina de aluminio.

Cajas que contienen 30, 90 o 180 (2 envases de 90) comprimidos de liberación prolongada o bien

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre plástico a prueba de niños con revestimiento de pulpa.

Frascos con 30 comprimidos de liberación prolongada.

Puede ser que solo se comercialicen algunos de los tamaños de envase.

### **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**

Tarbis Farma S.L.  
Gran Vía Carlos III, 94

08028 Barcelona  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio 2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.