

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 318 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, ovalados y biconvexos. Una cara tiene grabado el código “54 193”, con una única ranura que separa el “54” y el “193”. La cara opuesta está marcada con el símbolo de la compañía. La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Pacientes mayores de 16 años

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

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

Consideraciones para el manejo de la dosis

Los pacientes que presenten exantema durante el periodo inicial de 14 días con 200 mg/día, no deben aumentar su dosis de Viramune hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser

estrechamente monitorizado (ver sección 4.4). La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

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

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

Ancianos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Los comprimidos de 200 mg de Viramune, siguiendo la pauta de dosificación anteriormente descrita, son adecuados para niños mayores, particularmente adolescentes, menores de 16 años, de peso superior a 50 kg o cuya superficie corporal sea superior a $1,25 \text{ m}^2$ según la fórmula de Mosteller. Para niños de este grupo de edad, de peso inferior a 50 kg o cuya superficie corporal sea inferior a $1,25 \text{ m}^2$, está disponible una forma de dosificación en suspensión oral, que puede dosificarse según el peso o la superficie corporal (ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Viramune suspensión oral).

Niños menores de tres años

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

Readministración en pacientes que hayan presentado anteriormente valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN durante el tratamiento con nevirapina y tuvieran una recurrencia de las anomalías de la función hepática durante la readministración de nevirapina, (ver sección 4.4).

Administración concomitante con preparados a base de plantas medicinales que contengan hipérico (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de la nevirapina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para revelar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves y que supongan un riesgo para la vida (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y 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 que aparezca cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de este periodo y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. El riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y en pacientes con recuentos de células CD4 elevados (>250 mm³ en mujeres adultas y >400 mm³ en hombres adultos) al inicio del tratamiento con nevirapina si el paciente tiene una carga viral plasmática detectable de ARN de VIH-1 – p. ej. concentración ≥50 copias/ml - al inicio del tratamiento con nevirapina. Debido a que se ha observado hepatotoxicidad grave y con amenaza para la vida en estudios controlados y no controlados predominantemente de pacientes con carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, no se debe iniciar el tratamiento con nevirapina en mujeres adultas con recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores de 400 células/mm³, con ARN de VIH-1 detectable en plasma a menos que el beneficio supere el riesgo.

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

Debe respetarse estrictamente la dosis especialmente durante los 14 días del periodo inicial (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con nevirapina, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema, sintomatología general y afectación visceral. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados si se produce un exantema aislado. Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en pacientes que presenten exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general (como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en cualquier paciente que presente reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por exantema con sintomatología general además de afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal) ver sección 4.4.

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

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

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

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

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

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

Si los pacientes presentan un exantema sospechoso de estar asociado a nevirapina, se deben realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a severos (SGOT o SGPT > 5 veces el LSN) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con nevirapina.

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

Reacciones hepáticas

En pacientes tratados con nevirapina se ha producido hepatotoxicidad grave y que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha. El riesgo de reacciones hepáticas es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa después de este periodo y la monitorización debería continuarse a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento.

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

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

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

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

Monitorización hepática

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

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

Se describen frecuentemente elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas que no constituyen necesariamente una contraindicación para usar nevirapina. Elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para la continuación del tratamiento.

Se debería realizar una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al 3^{er} mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

Si los valores de SGOT o SGPT $\geq 2,5$ veces el LSN antes o durante el tratamiento, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina no debe administrarse a pacientes con valores de SGOT o SGPT >5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de SGOT/SGPT se establezcan <5 veces el LSN (ver sección 4.3).

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

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

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

Hepatopatía

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Viramune en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Viramune está contraindicado en pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh clase C, ver sección 4.3). Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando nevirapina se administre a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B). Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estos medicamentos.

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

Otras advertencias

Profilaxis post-exposición: En individuos no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de Viramune como profilaxis post-exposición, un uso no autorizado, se ha descrito hepatotoxicidad grave, incluyendo casos de fallo hepático que requirieron trasplante. La administración de Viramune no ha sido evaluada en un estudio específico sobre profilaxis post-exposición, especialmente en términos de duración de tratamiento y por tanto no se recomienda su uso.

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

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

Peso y parámetros metabólicos:

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

En los ensayos clínicos, se ha relacionado la administración de Viramune con un aumento del colesterol HDL y una mejora global del ratio colesterol total/colesterol HDL. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo por falta de estudios específicos. Además, Viramune no ha demostrado que provoque alteraciones en la glucosa.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Además, no se recomienda combinar los siguientes medicamentos con Viramune: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), fosamprenavir (si no se administra conjuntamente con ritonavir a dosis bajas) (ver sección 4.5).

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

Lactosa: Los comprimidos de Viramune contienen 636 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 o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Emtricitabina	Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas CYP 450.	Viramune y emtricitabina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Abacavir	En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450.	Viramune y abacavir pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Lamivudina 150 mg dos veces al día	No hay cambios en el aclaramiento aparente ni en el volumen de distribución de lamivudina, lo que sugiere que nevirapina no ejerce efecto de inducción sobre el aclaramiento de lamivudina.	Lamivudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Estavudina 30/40 mg dos veces al día	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados.	Estavudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

Tenofovir 300 mg una vez al día	Los niveles plasmáticos de tenofovir permanecen inalterados cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la administración conjunta de tenofovir.	Tenofovir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Zidovudina 100-200 mg tres veces al día	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: zidovudina no tuvo efecto en su farmacocinética.	Zidovudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. La granulocitopenia se asocia comúnmente con zidovudina. Por tanto, los pacientes que reciben nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y los pacientes que reciben dosis más altas de zidovudina o los pacientes con reserva pobre de médula ósea, especialmente aquellos con infección por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente los parámetros hematológicos.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	No se recomienda la administración conjunta de efavirenz y Viramune (ver sección 4.4) debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI sólo (para los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1).
Etravirina	El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina.	No se recomienda la administración conjunta de Viramune con INNTIs (ver sección 4.4).
Rilpivirina	La interacción no se ha estudiado.	No se recomienda la administración conjunta de Viramune con INNTIs (ver sección 4.4).

<i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100 mg una vez al día	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparado con 300/100 mg sin nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con Viramune (ver sección 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y Viramune si fosamprenavir no se administra conjuntamente 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_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Fosamprenavir/ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente 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_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 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 con 100/25 mg cada uno) dos veces al día con las comidas, en combinación con Viramune. No se requiere ajuste de dosis de Viramune cuando se administra conjuntamente con lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m ² dos veces al día	<u>Pacientes pediátricos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m ² dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Viramune, especialmente en pacientes en los que se prevé una reducción de la sensibilidad a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg dos veces al día	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	Ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Saquinavir/ritonavir	Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.	Saquinavir/ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	No se han realizado estudios de interacciones específicos. Los escasos datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución clínicamente no significativa del 20 % de la C _{min} del TPV.	Tipranavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de fusión		
Enfuvirtida	En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	Enfuvirtida y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Maraviroc 300 mg una vez al día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/cobicistat	La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y Viramune alterados.	No se recomienda administrar conjuntamente Viramune con elvitegravir en combinación con cobicistat (ver sección 4.4).
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones.	Raltegravir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Antibióticos		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C _{min} ↑ 1,28 Nevirapina C _{max} ↑ 1,24 comparado con controles históricos.	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.
Rifabutina 150 ó 300 mg una vez al día	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Se notificó un aumento clínicamente no relevante del aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.	No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y Viramune. Rifabutina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interpaciente, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a rifabutina y pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración conjunta.

Rifampicina 600 mg una vez al día	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C _{min} ND Rifampicina C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C _{min} ↓ 0,32 Nevirapina C _{max} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Viramune (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Viramune, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg una vez al día	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposición: ↑ 100 % en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.	Debido al riesgo de mayor exposición a Viramune, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.
Itraconazol 200 mg una vez al día	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.
Ketoconazol 400 mg una vez al día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} ND Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y Viramune (ver sección 4.4).
Antivirales para hepatitis B y C crónicas		
Adefovir	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por adefovir (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Adefovir no influyó en ninguna de las isoformas CYP habituales conocidas por estar involucradas en el metabolismo de los fármacos en humanos y se excreta renalmente. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Adefovir y Viramune se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.

Entecavir	Entecavir no es un sustrato, inductor o un inhibidor de los enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Entecavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Los interferones y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Ribavirina	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por ribavirina (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Ribavirina no inhibe los enzimas del citocromo P450 y no hay evidencia en los estudios toxicológicos que ribavirina induzca los enzimas hepáticos. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Ribavirina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Telbivudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina $C_{min} \uparrow 1,07$	Cimetidina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación al utilizarse simultáneamente.	Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación.
ANTICONCEPTIVOS		
Acetato de medroxiprogesterona	MPA depot AUC \leftrightarrow MPA depot $C_{min} \leftrightarrow$	La administración conjunta con Viramune no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA

depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses	MPA depot C_{max} \leftrightarrow Nevirapina AUC \uparrow 1,20 Nevirapina C_{max} \uparrow 1,20	depot. MPA depot y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC \downarrow 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} \leftrightarrow 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Viramune (ver sección 4.4). No se han establecido las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y la eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) en combinación con Viramune.
Noretindrona (NET) 1,0 mg una vez al día	NET AUC \downarrow 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} \downarrow 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGÉSICOS/OPIOIDES		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC \downarrow 0,40 (0,31-0,51) Metadona C_{min} ND Metadona C_{max} \downarrow 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Viramune, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a la inducción de enzimas del metabolismo del medicamento y/o proteínas de transporte producida por el hipérico.	No deben administrarse conjuntamente preparaciones a base de hierbas medicinales que contengan hipérico y Viramune (ver sección 4.3). Si el paciente ya está tomando hipérico, deben comprobarse los niveles de nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de hipérico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Viramune. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con hipérico.

Otra información:

Metabolitos de nevirapina: Los estudios en microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona, rifabutina,

rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas en estado de gestación no se detectó teratogenicidad observable (ver sección 5.3). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe tenerse precaución cuando se prescriba nevirapina a mujeres embarazadas (ver sección 4.4). Se debe tener en cuenta en el momento de tomar una decisión médica que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 superiores a 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml) (ver sección 4.4). No se dispone de suficiente evidencia para confirmar que la ausencia de un mayor riesgo observado al inicio del tratamiento con nevirapina en mujeres pretratadas con carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ sea también aplicable a mujeres embarazadas.

Lactancia

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 una fertilidad disminuida en ratas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La experiencia poscomercialización 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 exantema con sintomatología general, como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las 18 primeras semanas de tratamiento, constituyen un periodo crítico que requiere una estrecha monitorización (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes	granulocitopenia
Poco frecuentes	anemia

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes	cefalea
------------	---------

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea
------------	--

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,9%)
Poco frecuentes	ictericia
Raras	hepatitis fulminante (que puede ser mortal)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	exantema (12,5%)
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson/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	fiebre, fatiga
------------	----------------

Exploraciones complementarias

Frecuentes	anomalías en las pruebas de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamyltransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia)
Poco frecuentes	disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Parámetros metabólicos

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

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

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

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

Piel y tejidos subcutáneos

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

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

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

Hepatobiliares

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

Población pediátrica

En base a la experiencia en un ensayo clínico de 361 pacientes pediátricos la mayoría de los cuales recibió un tratamiento combinado con ZDV y/o ddI, las reacciones adversas relacionadas con nevirapina descritas con mayor frecuencia fueron similares a las observadas en adultos. La granulocitopenia se presentó más frecuentemente en niños. En un ensayo clínico abierto (ACTG 180) la granulocitopenia considerada como relacionada con el medicamento se presentó en 5/37 pacientes (13,5%). En ACTG 245, un ensayo doble ciego controlado con placebo, la frecuencia de granulocitopenia grave relacionada con el medicamento fue de 5/305 (1,6%). En esta población se han descrito casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Stevens-Johnson/transición a 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Actividad antivírica *in vitro*

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

macrófagos derivados de monocitos o líneas de células linfoblastoides. En cultivos celulares, la nevirapina no tiene actividad antivírica frente a cepas del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

Nevirapina mostró *in vitro* una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 en combinación con efavirenz (ver sección 4.5) y aditiva al antagonismo del inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Nevirapina mostró una actividad anti VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La actividad anti VIH-1 de nevirapina fue antagonizada por el medicamento anti VHB adefovir y el medicamento anti VHC ribavirina *in vitro*.

Resistencia

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

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

Resistencia cruzada

En estudios *in vitro*, se ha observado una rápida aparición de cepas de VIH que presentan resistencia cruzada a los INNTIs.

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 una pauta que contenga etravirina. No es probable que se produzcan resistencias cruzadas entre nevirapina e inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de integrasa de VIH o bien inhibidores de fusión de VIH porque las enzimas diana implicadas son diferentes. Asimismo, la posibilidad de resistencia cruzada entre nevirapina e INTIs es baja porque las moléculas tienen distintos sitios de unión en la transcriptasa inversa.

Resultados clínicos

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

Estudios en pacientes naïve (sin tratamiento previo)

Estudio 2NN

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

1.216 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, con niveles plasmáticos basales de ARN-VIH-1 >5.000 copias/ml, fueron asignados a alguno de los siguientes tratamientos: 400 mg de Viramune una vez al día; 200 mg de Viramune dos veces al día; 600 mg de efavirenz una vez al día o Viramune (400 mg) y efavirenz (800 mg) una vez al día, con estavudina y lamivudina durante 48 semanas. La variable primaria, el fracaso terapéutico, se definió como una disminución menor de 1 log₁₀ del ARN-VIH-1 plasmático en las primeras 12 semanas, o dos medidas consecutivas de más de 50 copias/ml desde la semana 24 en adelante, o progresión de la enfermedad.

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

La principal comparación de eficacia predeterminada fue entre Viramune dos veces al día y los grupos de tratamiento con efavirenz.

La pauta de tratamiento de nevirapina dos veces al día y la pauta de efavirenz no fueron significativamente distintas en términos de eficacia medida como el fracaso terapéutico ($p=0,091$), o cualquier componente de fracaso terapéutico incluyendo fracaso virológico.

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

El 20 % de los pacientes a los que se asignó el tratamiento de nevirapina dos veces al día y el 18 % de los pacientes a los que se asignó efavirenz tuvieron un efecto adverso clínico de al menos grado 3 ó 4. La hepatitis clínica notificada como efecto adverso clínico se produjo en 10 (2,6 %) y 2 (0,5 %) pacientes en los grupos de nevirapina dos veces al día y efavirenz respectivamente. El porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad hepática de, al menos, grado 3 ó 4 fue de 8,3 % para el tratamiento con nevirapina dos veces al día y 4,5 % para efavirenz. De los pacientes con toxicidad de laboratorio asociada al hígado de grado 3 ó 4 los porcentajes de coinfecciones con el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C fueron de 6,7 % y 20,0 % en el grupo de nevirapina dos veces al día, 5,6 % y 11,1 % en grupo de efavirenz.

Estudio de seguimiento de tres años 2NN

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

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

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

Estudios en pacientes previamente tratados

Estudio NEFA

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

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

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

Transmisión perinatal

Se han realizado numerosos estudios examinando el uso de Viramune en relación a la transmisión perinatal, el más notable HIVNET 012. Este estudio demostró una reducción significativa en la transmisión utilizando dosis únicas de nevirapina (13,1% (n=310) en el grupo con Viramune, versus 25,1% (n=308) en el grupo ultracorto con zidovudina (p=0,00063)). La monoterapia con Viramune se ha asociado con el desarrollo de resistencia a INNTIs. Nevirapina a dosis únicas en madres o niños puede llevar a una eficacia reducida si en 6 meses o menos se instaura en estos pacientes un régimen de tratamiento contra el HIV usando nevirapina. La combinación de otros antiretrovirales con dosis únicas de nevirapina atenúa la aparición de resistencia a nevirapina. Si existen otros medicamentos antiretrovirales accesibles, el régimen con dosis únicas de Viramune debe combinarse con medicamentos antiretrovirales efectivos adicionales (como recomiendan las directrices internacionalmente reconocidas).

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

Población pediátrica

Los resultados del análisis del estudio de 48 semanas de Sudáfrica BI 1100.1368, confirmaron que las dosis de nevirapina de los grupos de 4/7 mg/kg y 150 mg/m² fueron bien toleradas y efectivas en el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo. A la semana 48 se observó, en ambos grupos de dosis, una marcada mejoría del porcentaje de células CD4+. Las dos pautas de dosificación fueron también efectivas en la reducción de la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observaron resultados inesperados en relación con la seguridad en ningún grupo de dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción: La nevirapina se absorbe fácilmente (> 90%) después de la administración oral en voluntarios sanos y en adultos con infección por VIH-1. La biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos después de administración de una dosis única fue del 93 ± 9% (media ± DE) para un comprimido de 50 mg y del 91 ± 8% para una solución oral. Las concentraciones pico en plasma de nevirapina, de 2 ± 0,4 microgramos/ml (7,5 µM), se alcanzaron a las 4 horas después de una dosis única de 200 mg. Después de dosis múltiples, las concentraciones pico de nevirapina parecieron aumentar linealmente dentro del rango de dosis de 200 hasta 400 mg/día. Los datos bibliográficos de 20 pacientes infectados por VIH sugieren que en pacientes que toman 200 mg de nevirapina dos veces al día, en el estado de equilibrio la C_{max} es de 5,74 microgramos/ml (5,00-7,44) y la C_{min} de 3,73 microgramos/ml (3,20-5,08), con un área bajo la curva (AUC) de 109,0 h * microgramos/ml (96,0-143,5). Otros datos publicados soportan estas conclusiones. La eficacia a largo plazo parece ser más probable en pacientes cuyos niveles valle de nevirapina exceden de 3,5 microgramos/ml.

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

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

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

Insuficiencia renal: La farmacocinética de dosis única de nevirapina ha sido comparada en 23 pacientes con insuficiencia renal leve ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) o grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). 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 estadio terminal que requerían diálisis mostraron una reducción del 43,5% en el AUC de nevirapina después de un periodo de exposición de una semana. Hubo también acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en plasma. Los resultados sugieren que el tratamiento suplementario con nevirapina con una dosis adicional de 200 mg de Viramune después de cada diálisis, ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Por otra parte los pacientes con $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min no requieren un ajuste de la dosis de nevirapina.

Insuficiencia hepática: Se realizó un estudio en el estado de equilibrio en el que se compararon 46 pacientes con fibrosis hepática leve ($n = 17$; índice de Ishak 1-2), moderada ($n = 20$; índice de Ishak 3-4) o grave ($n = 9$; índice de Ishak 5-6, Child-Pugh clase A en 8 pacientes, ya que en un paciente la puntuación Child-Pugh no fue aplicable) como medida de insuficiencia hepática.

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

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

En un estudio farmacocinético de dosis única de 200 mg de nevirapina, en pacientes VIH negativos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase A, n = 6; Child-Pugh clase B, n = 4), se observó un aumento significativo del AUC de nevirapina en un paciente con Child-Pugh clase B con ascitis, sugiriendo que los pacientes con empeoramiento de la función hepática y ascitis pueden presentar riesgo de acumular nevirapina en la circulación sistémica. Debido a que nevirapina a dosis múltiples induce su propio metabolismo, este estudio a dosis única puede que no refleje el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética a dosis múltiples (ver sección 4.4).

Género y ancianos

En el estudio multinacional 2NN, se realizó un subestudio farmacocinético en una población de 1077 pacientes de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina un 13,8% inferior al observado en los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece modificarse con la edad (rango 19-68 años) o raza (negros, hispanos o caucásicos). Nevirapina no ha sido investigada específicamente en pacientes de edad superior a 65 años.

Población pediátrica

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

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edades entre 0,77 – 13,7 años) del grupo de farmacocinética intensiva, demostró que el aclaramiento de nevirapina aumentó al aumentar la edad, en consonancia con el aumento de la superficie corporal. La administración de dosis de nevirapina de 150 mg/m² dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m² una vez al día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4 - 6 microgramos/ml (como se había previsto a partir de los datos en adultos). Además, las concentraciones valle de nevirapina observadas fueron comparables entre los dos métodos.

El análisis consolidado de los protocolos 245, 356, 366, 377 y 403 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), permitió la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n = 17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro del rango observado en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, particularmente en el segundo mes de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los observados en los ensayos clínicos, según los estudios convencionales de farmacología, seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de carcinogénesis, la nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Estos hallazgos están, mayoritariamente, relacionados con la fuerte actividad inductora de enzimas hepáticos de la nevirapina y no son debidos a un mecanismo de acción genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa (en forma de monohidrato)
Povidona K25
Carboximetilalmidón de sodio
Dióxido de sílice coloidal
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de inicio del tratamiento

Blísters de cloruro de polivinilo (PVC)/folio de aluminio que se abren por presión (tira blíster de 7 comprimidos).

Cajas que contienen 2 tiras blíster (14 comprimidos).

Envase de mantenimiento

Blísters de cloruro de polivinilo (PVC)/folio de aluminio que se abren por presión (tira blíster de 10 comprimidos).

Cajas que contienen 6 ó 12 tiras blíster (60 ó 120 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/001 (60 comprimidos)
EU/1/97/055/003 (120 comprimidos)
EU/1/97/055/004 (14 comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 5/febrero/1998

Fecha de la última renovación: 20/diciembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 50 mg/5 ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 10 mg de nevirapina (en forma de hemihidrato).

Cada frasco contiene 2,4 g de nevirapina (en forma de hemihidrato) en 240 ml de Viramune suspensión oral.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de suspensión oral contiene 150 mg de sacarosa, 162 mg de sorbitol, 1,8 mg de parahidroxibenzoato de metilo y 0,24 mg de parahidroxibenzoato de propilo.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral

Es una suspensión homogénea, blanca o casi blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Viramune es de 20 ml (200 mg) de suspensión oral una vez al día, durante los primeros 14 días (es preciso seguir este periodo inicial, ya que se ha demostrado que reduce la frecuencia de exantema), seguidos de 20 ml (200 mg) de suspensión oral dos veces al día, en asociación con al menos dos agentes antirretrovirales adicionales.

Viramune se presenta también en forma de comprimidos de 200 mg para pacientes mayores de 16 años o para niños mayores, particularmente adolescentes, de peso igual o superior a 50 kg o cuya superficie corporal sea superior a 1,25 m².

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

Consideraciones para el manejo de la dosis

Los pacientes que presenten exantema durante el periodo inicial de 14 días con 200 mg/día (4 mg/kg/día o 150 mg/m²/día para pacientes pediátricos), no deben aumentar su dosis de Viramune hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser estrechamente monitorizado (ver sección 4.4). La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

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

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

Ancianos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

La dosis diaria total no debe exceder los 400 mg en ningún paciente. Viramune puede administrarse en pacientes pediátricos en base tanto a la superficie como al peso corporal, tal y como se indica a continuación:

En base a la superficie corporal, utilizando la fórmula de Mosteller, la dosis oral recomendada en pacientes pediátricos de todas las edades es 150 mg/m² una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 150 mg/m² dos veces al día.

Cálculo del volumen de Viramune 50 mg/5ml suspensión oral requerido en aquellos pacientes pediátricos cuya pauta de dosificación se calcule en función de la superficie corporal, a razón de 150 mg/m²:

Rango de superficie corporal (m²)	Volumen (ml)
0,08-0,25	2,5
0,25-0,42	5
0,42-0,58	7,5
0,58-0,75	10
0,75-0,92	12,5
0,92-1,08	15
1,08-1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Fórmula de Mosteller: Superficie corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura(cm)} \times \text{Peso(kg)}}{3600}}$$

En base al peso corporal, la dosis oral recomendada en pacientes pediátricos de hasta 8 años de edad es 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 7 mg/kg dos veces al día. Para pacientes de 8 años y mayores, la dosis recomendada es 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 4 mg/kg dos veces al día.

Cálculo del volumen de Viramune 50 mg/5 ml suspensión oral requerido en pacientes pediátricos tras el periodo inicial de dos semanas:

Rango de peso (kg) en pacientes < 8 años, recibiendo 7 mg/kg, en base al peso corporal.	Rango de peso (kg) en pacientes ≥ 8 años, recibiendo 4 mg/kg, en base al peso corporal.	Volumen (ml)
1,79-5,36	3,13-9,38	2,5
5,36-8,93	9,38-15,63	5
8,93-12,50	15,63-21,88	7,5
12,50-16,07	21,88-28,12	10
16,07-19,64	28,12-34,37	12,5
19,64-23,21	34,37-40,62	15
23,21-26,79	40,62-46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Todos los pacientes menores de 16 años que reciban Viramune suspensión oral deben someterse con frecuencia a control de peso o superficie corporal, para evaluar si son necesarios ajustes de dosis.

Forma de administración

Es importante que se administre la dosis total medida de la suspensión oral de Viramune. Ello se facilita mediante el uso de una jeringa dosificadora. Si se utiliza un dispositivo medidor alternativo (por ej. un vasito o cuchara dosificadores para dosis mayores), se debe aclarar minuciosamente con agua el dispositivo y se debe administrar también al paciente la solución resultante del aclarado. Viramune se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

Readministración en pacientes que hayan presentado anteriormente valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN durante el tratamiento con nevirapina y tuvieran una recurrencia de las anomalías de la función hepática durante la readministración de nevirapina, (ver sección 4.4).

Administración concomitante con preparados a base de plantas medicinales que contengan hipérico (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de la nevirapina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para revelar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves y que supongan un riesgo para la vida (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y 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 que aparezca cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de este periodo y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. El riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y en pacientes con recuentos de células CD4 elevados (>250 mm³ en mujeres adultas y >400 mm³ en hombres adultos) al inicio del tratamiento con nevirapina si el paciente tiene una carga viral plasmática detectable de ARN de VIH-1 – p. ej. concentración ≥50 copias/ml - al inicio del tratamiento con nevirapina. Debido a que se ha observado hepatotoxicidad grave y con amenaza para la vida en estudios controlados y no controlados predominantemente de pacientes con carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, no se debe iniciar el tratamiento con nevirapina en mujeres adultas con recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores de 400 células/mm³, con ARN de VIH-1 detectable en plasma a menos que el beneficio supere el riesgo.

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

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

Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con nevirapina, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema, sintomatología general y afectación visceral. Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados si se produce un exantema aislado. Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en pacientes que presenten exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general (como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares o malestar general), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en cualquier paciente que presente reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por exantema con sintomatología general además de afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal) ver sección 4.4.

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

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

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

Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas graves, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios (4 mg/kg/día o 150 mg/m² para pacientes pediátricos) durante el periodo inicial y un retraso prolongado entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. Las mujeres parecen tener más riesgo que los hombres de desarrollar exantema, tanto si reciben tratamiento conteniendo nevirapina como si no.

Debe indicarse a los pacientes que una de las principales toxicidades de nevirapina es el exantema. Debe aconsejarseles que comuniquen de inmediato a su médico la aparición de cualquier exantema y que eviten el retraso entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. La mayoría de los casos de exantemas asociados a nevirapina aparecen durante las primeras 6 semanas desde el inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe monitorizarse cuidadosamente la aparición de exantemas en los pacientes durante este periodo. Debe indicarse a los pacientes que si aparece algún tipo de exantema durante el periodo inicial de dos semanas no se procederá al aumento de dosis hasta que éste desaparezca. La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia. Se debe garantizar una monitorización cuidadosa especialmente en los pacientes pediátricos, particularmente durante las 18 primeras semanas de tratamiento, ya que estos pacientes es menos probable que comuniquen o informen de reacciones cutáneas, que los adultos.

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

Si los pacientes presentan un exantema sospechoso de estar asociado a nevirapina, se deben realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a severos (SGOT o SGPT > 5 veces el LSN) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con nevirapina.

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

Reacciones hepáticas

En pacientes tratados con nevirapina se ha producido hepatotoxicidad grave y que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha. El riesgo de reacciones hepáticas es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa después de este periodo y la monitorización debería continuarse a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento.

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

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

Con nevirapina el riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y en pacientes con recuentos de células CD4 elevados al inicio del tratamiento con nevirapina en pacientes naïve. El riesgo de reacciones hepáticas sintomáticas, a menudo asociadas a exantema, es

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

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

Monitorización hepática

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

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

Se describen frecuentemente elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas que no constituyen necesariamente una contraindicación para usar nevirapina. Elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para la continuación del tratamiento.

Se debería realizar una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al 3^{er} mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

Si los valores de SGOT o SGPT $\geq 2,5$ veces el LSN antes o durante el tratamiento, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina no debe administrarse a pacientes con valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de SGOT/SGPT se estabilicen < 5 veces el LSN (ver sección 4.3).

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

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

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

Hepatopatía

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Viramune en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Viramune está contraindicado en pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh clase C, ver sección 4.3). Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando nevirapina se administre a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B). Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estos medicamentos.

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

Otras advertencias

Profilaxis post-exposición: En individuos no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de Viramune como profilaxis post-exposición, un uso no autorizado, se ha descrito hepatotoxicidad grave, incluyendo casos de fallo hepático que requirieron trasplante. La administración de Viramune no ha sido evaluada en un estudio específico sobre profilaxis post-exposición, especialmente en términos de duración de tratamiento y por tanto no se recomienda su uso.

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

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

Peso y parámetros metabólicos:

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

En los ensayos clínicos, se ha relacionado la administración de Viramune con un aumento del colesterol HDL y una mejora global del ratio colesterol total/colesterol HDL. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo por falta de estudios específicos. Además, Viramune no ha demostrado que provoque alteraciones en la glucosa.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Además, no se recomienda combinar los siguientes medicamentos con Viramune: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), fosamprenavir (si no se administra conjuntamente con ritonavir a dosis bajas) (ver sección 4.5).

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

Hipersensibilidad

Sacarosa: La suspensión oral de Viramune contiene 150 mg de sacarosa por ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sorbitol: La suspensión oral de Viramune contiene 162 mg de sorbitol por ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Parahidroxibenzoatos de metilo y propilo: La suspensión oral de Viramune contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, los cuales pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Emtricitabina	Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas CYP 450.	Viramune y emtricitabina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Abacavir	En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450.	Viramune y abacavir pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Lamivudina 150 mg dos veces al día	No hay cambios en el aclaramiento aparente ni en el volumen de distribución de lamivudina, lo que sugiere que nevirapina no ejerce efecto de inducción sobre el aclaramiento de lamivudina.	Lamivudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Estavudina 30/40 mg dos veces al día	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados.	Estavudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	Los niveles plasmáticos de tenofovir permanecen inalterados cuando se administra conjuntamente con nevirapina.	Tenofovir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

	Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la administración conjunta de tenofovir.	
Zidovudina 100-200 mg tres veces al día	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapina: zidovudina no tuvo efecto en su farmacocinética.	Zidovudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. La granulocitopenia se asocia comúnmente con zidovudina. Por tanto, los pacientes que reciben nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y los pacientes que reciben dosis más altas de zidovudina o los pacientes con reserva pobre de médula ósea, especialmente aquellos con infección por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente los parámetros hematológicos.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	No se recomienda la administración conjunta de efavirenz y Viramune (ver sección 4.4) debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI sólo (para los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1).
Etravirina	El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina.	No se recomienda la administración conjunta de Viramune con INNTIs (ver sección 4.4).
Rilpivirina	La interacción no se ha estudiado.	No se recomienda la administración conjunta de Viramune con INNTIs (ver sección 4.4).

<i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100 mg una vez al día	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparado con 300/100 mg sin nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con Viramune (ver sección 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y Viramune si fosamprenavir no se administra conjuntamente 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_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35). Nevirapina C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24).</p>	Fosamprenavir/ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente 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_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C_{max} ↓ 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 con 100/25 mg cada uno) dos veces al día con las comidas, en combinación con Viramune. No se requiere ajuste de dosis de Viramune cuando se administra conjuntamente con lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m ² dos veces al día	<u>Pacientes pediátricos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m ² dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Viramune, especialmente en pacientes en los que se prevé una reducción de la sensibilidad a lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg dos veces al día	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	Ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Saquinavir/ritonavir	Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.	Saquinavir/ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	No se han realizado estudios de interacciones específicos. Los escasos datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución clínicamente no significativa del 20 % de la C _{min} del TPV.	Tipranavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de fusión		
Enfuvirtida	En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	Enfuvirtida y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Maraviroc 300 mg una vez al día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/cobicistat	La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y Viramune alterados.	No se recomienda administrar conjuntamente Viramune con elvitegravir en combinación con cobicistat (ver sección 4.4).
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones.	Raltegravir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Antibióticos		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	<p>Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76)</p> <p>Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64)</p> <p>Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,26</p> <p>Nevirapina C_{min} ↑ 1,28</p> <p>Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 comparado con controles históricos.</p>	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.
Rifabutina 150 ó 300 mg una vez al día	<p>Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Se notificó un aumento clínicamente no relevante del aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.</p>	No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y Viramune. Rifabutina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interpaciente, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a rifabutina y pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración conjunta.

Rifampicina 600 mg una vez al día	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C _{min} ND Rifampicina C _{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C _{min} ↓ 0,32 Nevirapina C _{max} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Viramune (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Viramune, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg una vez al día	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposición: ↑ 100 % en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.	Debido al riesgo de mayor exposición a Viramune, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.
Itraconazol 200 mg una vez al día	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.
Ketoconazol 400 mg una vez al día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} ND Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y Viramune (ver sección 4.4).
Antivirales para hepatitis B y C crónicas		
Adefovir	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por adefovir (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Adefovir no influyó en ninguna de las isoformas CYP habituales conocidas por estar involucradas en el metabolismo de los fármacos en humanos y se excreta renalmente. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Adefovir y Viramune se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.

Entecavir	Entecavir no es un sustrato, inductor o un inhibidor de los enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Entecavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Los interferones y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Ribavirina	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por ribavirina (ver sección 5.1) esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Ribavirina no inhibe los enzimas del citocromo P450 y no hay evidencia en los estudios toxicológicos que ribavirina induzca los enzimas hepáticos. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Ribavirina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Telbivudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina $C_{min} \uparrow 1,07$	Cimetidina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis
ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación al utilizarse simultáneamente.	Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación.
ANTICONCEPTIVOS		
Acetato de medroxiprogesterona	MPA depot AUC \leftrightarrow MPA depot $C_{min} \leftrightarrow$	La administración conjunta con Viramune no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA

depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses	MPA depot C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	depot. MPA depot y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Viramune (ver sección 4.4). No se han establecido las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y la eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) en combinación con Viramune.
Noretindrona (NET) 1,0 mg una vez al día	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGÉSICOS/OPIOIDES		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C_{min} ND Metadona C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Viramune, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a la inducción de enzimas del metabolismo del medicamento y/o proteínas de transporte producida por el hipérico.	No deben administrarse conjuntamente preparaciones a base de hierbas medicinales que contengan hipérico y Viramune (ver sección 4.3). Si el paciente ya está tomando hipérico, deben comprobarse los niveles de nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de Nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de hipérico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Viramune. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con hipérico.

Otra información:

Metabolitos de nevirapina: Los estudios en microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona, rifabutina,

rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas en estado de gestación no se detectó teratogenicidad observable (ver sección 5.3). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe tenerse precaución cuando se prescriba nevirapina a mujeres embarazadas (ver sección 4.4). Se debe tener en cuenta en el momento de tomar una decisión médica que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 superiores a 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml) (ver sección 4.4). No se dispone de suficiente evidencia para confirmar que la ausencia de un mayor riesgo observado al inicio del tratamiento con nevirapina en mujeres pretratadas con carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ sea también aplicable a mujeres embarazadas.

Lactancia

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 una fertilidad disminuida en ratas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La experiencia poscomercialización 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 exantema con sintomatología general, como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las 18 primeras semanas de tratamiento, constituyen un periodo crítico que requiere una estrecha monitorización (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, las cuales pueden relacionarse causalmente con la administración de Viramune. Las frecuencias estimadas se basan en la extrapolación de datos de

ensayos clínicos de reacciones adversas que se considera están relacionadas con el tratamiento con Viramune.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes granulocitopenia
Poco frecuentes anemia

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,9%)
Poco frecuentes ictericia
Raras hepatitis fulminante (que puede ser mortal)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes exantema (12,5%)
Poco frecuentes síndrome de Stevens-Johnson/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 fiebre, fatiga

Exploraciones complementarias

Frecuentes anomalías en las pruebas de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamyltransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia)
Poco frecuentes disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Parámetros metabólicos

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

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

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

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

Piel y tejidos subcutáneos

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

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

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

Hepatobiliares

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

Población pediátrica

En base a la experiencia en un ensayo clínico de 361 pacientes pediátricos la mayoría de los cuales recibió un tratamiento combinado con ZDV y/o ddI, las reacciones adversas relacionadas con nevirapina descritas con mayor frecuencia fueron similares a las observadas en adultos. La granulocitopenia se presentó más frecuentemente en niños. En un ensayo clínico abierto (ACTG 180) la granulocitopenia considerada como relacionada con el medicamento se presentó en 5/37 pacientes (13,5%). En ACTG 245, un ensayo doble ciego controlado con placebo, la frecuencia de granulocitopenia grave relacionada con el medicamento fue de 5/305 (1,6%). En esta población se han descrito casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Stevens-Johnson/transición a 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), código ATC: J05A G01.

Mecanismo de acción

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

Actividad antivírica *in vitro*

Nevirapina obtuvo un valor de la mediana de concentración efectiva 50 (CE₅₀) de 63 nM frente a un conjunto de aislados de VIH-1 del grupo M de los subtipos A, B, C, D, F, G y H y formas recombinantes circulantes (en inglés, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF replicadas en células renales embrionarias de la línea 293. En un grupo de 2.923 aislados clínicos de VIH-1, mayoritariamente del subtipo B, el valor medio de CE₅₀ fue de 90 nM. Se obtienen valores de EC₅₀ similares al medir la actividad antivírica de nevirapina en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos o líneas de células linfoblastoides. En cultivos celulares, la nevirapina no tiene actividad antivírica frente a cepas del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

Nevirapina mostró *in vitro* una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 en combinación con efavirenz (ver sección 4.5) y aditiva al antagonismo del inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Nevirapina mostró una actividad anti VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La actividad anti VIH-1 de nevirapina fue antagonizada por el medicamento anti VHB adefovir y el medicamento anti VHC ribavirina *in vitro*.

Resistencia

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

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

Resistencia cruzada

En estudios *in vitro*, se ha observado una rápida aparición de cepas de VIH que presentan resistencia cruzada a los INNTIs.

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 una pauta que contenga etravirina. No es probable que se produzcan resistencias cruzadas entre nevirapina e inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de integrasa de VIH o bien inhibidores de fusión de VIH porque los enzimas diana implicados son diferentes. Asimismo, la posibilidad de resistencia cruzada entre nevirapina e INTIs es baja porque las moléculas tienen distintos sitios de unión en la transcriptasa inversa.

Resultados clínicos

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

Estudios en pacientes naïve (sin tratamiento previo)

Estudio 2NN

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

1.216 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, con niveles plasmáticos basales de ARN-VIH-1 >5.000 copias/ml, fueron asignados a alguno de los siguientes tratamientos: 400 mg de Viramune una vez al día; 200 mg de Viramune dos veces al día; 600 mg de efavirenz una vez al día o Viramune (400 mg) y efavirenz (800 mg) una vez al día, con estavudina y lamivudina durante 48 semanas. La variable primaria, el fracaso terapéutico, se definió como una disminución menor de 1 log₁₀ del ARN-VIH-1 plasmático en las primeras 12 semanas, o dos medidas consecutivas de más de 50 copias/ml desde la semana 24 en adelante, o progresión de la enfermedad.

El promedio de edad fue de 34 años y aproximadamente el 64% de los pacientes eran varones, el recuento medio de células CD4 en los grupos de tratamiento con Viramune dos veces al día y

efavirenz fue de 170 y 190 células por mm³, respectivamente. No hubo diferencias significativas en las características demográficas ni en los valores basales entre los grupos de tratamiento.

La principal comparación de eficacia predeterminada fue entre Viramune dos veces al día y los grupos de tratamiento con efavirenz.

La pauta de tratamiento de nevirapina dos veces al día y la pauta de efavirenz no fueron significativamente distintas en términos de eficacia medida como el fracaso terapéutico ($p=0,091$) o cualquier componente de fracaso terapéutico incluyendo fracaso virológico.

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

El 20 % de los pacientes a los que se asignó el tratamiento de nevirapina dos veces al día y el 18 % de los pacientes a los que se asignó efavirenz tuvieron un efecto adverso clínico de al menos grado 3 ó 4. La hepatitis clínica notificada como efecto adverso clínico se produjo en 10 (2,6 %) y 2 (0,5 %) pacientes en los grupos de nevirapina dos veces al día y efavirenz respectivamente. El porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad hepática de, al menos, grado 3 ó 4 fue de 8,3 % para el tratamiento con nevirapina dos veces al día y 4,5 % para efavirenz. De los pacientes con toxicidad de laboratorio asociada al hígado de grado 3 ó 4 los porcentajes de coinfecciones con el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C fueron de 6,7 % y 20,0 % en el grupo de nevirapina dos veces al día, 5,6 % y 11,1 % en grupo de efavirenz.

Estudio de seguimiento de tres años 2NN

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

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

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

Estudios en pacientes previamente tratados

Estudio NEFA

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

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

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

Transmisión perinatal

Se han realizado numerosos estudios examinando el uso de Viramune en relación a la transmisión perinatal, el más notable HIVNET 012. Este estudio demostró una reducción significativa en la transmisión utilizando dosis únicas de nevirapina (13,1% (n=310) en el grupo con Viramune, versus 25,1% (n=308) en el grupo ultracorto con zidovudina (p=0,00063)). La monoterapia con Viramune se ha asociado con el desarrollo de resistencia a INNTIs. Nevirapina a dosis únicas en madres o niños puede llevar a una eficacia reducida si en 6 meses o menos se instaura en estos pacientes un régimen de tratamiento contra el HIV usando nevirapina. La combinación de otros antiretrovirales con dosis únicas de nevirapina atenúa la aparición de resistencia a nevirapina. Si existen otros medicamentos antiretrovirales accesibles, el régimen con dosis únicas de Viramune debe combinarse con medicamentos antiretrovirales efectivos adicionales (como recomiendan las directrices internacionalmente reconocidas).

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

Población pediátrica

Los resultados del análisis del estudio de 48 semanas de Sudáfrica BI 1100.1368, confirmaron que las dosis de nevirapina de los grupos de 4/7 mg/kg y 150 mg/m² fueron bien toleradas y efectivas en el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo. A la semana 48 se observó, en ambos grupos de dosis, una marcada mejoría del porcentaje de células CD4+. Las dos pautas de dosificación fueron también efectivas en la reducción de la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observaron resultados inesperados en relación con la seguridad en ningún grupo de dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción: La nevirapina se absorbe fácilmente (> 90%) después de la administración oral en voluntarios sanos y en adultos con infección por VIH-1. La biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos después de administración de una dosis única fue del 93 ± 9% (media ± DE) para un comprimido de 50 mg y del 91 ± 8% para una solución oral. Las concentraciones pico en plasma de nevirapina, de 2 ± 0,4 microgramos/ml (7,5 µM), se alcanzaron a las 4 horas después de una dosis única de 200 mg. Después de dosis múltiples, las concentraciones pico de nevirapina parecieron aumentar linealmente dentro del rango de dosis de 200 hasta 400 mg/día. Los datos bibliográficos de 20 pacientes infectados por VIH sugieren que en pacientes que toman 200 mg de nevirapina dos veces al día, en el estado de equilibrio la C_{max} es de 5,74 microgramos/ml (5,00-7,44) y la C_{min} de 3,73 microgramos/ml (3,20-5,08), con un área bajo la curva (AUC) de 109,0 h * microgramos/ml (96,0-143,5). Otros datos publicados soportan estas conclusiones. La eficacia a largo plazo parece ser más probable en pacientes cuyos niveles valle de nevirapina exceden de 3,5 microgramos/ml.

Distribución: La nevirapina es lipofílica y se encuentra esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Después de la administración intravenosa a adultos sanos, el volumen de distribución (V_{dss}) de la nevirapina fue de 1,21 ± 0,09 l/kg, sugiriendo una amplia distribución en el ser humano. La nevirapina

atraviesa fácilmente la placenta y se detecta en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 60% en el intervalo de concentración en plasma de 1-10 microgramos/ml. Las concentraciones de nevirapina en líquido cefalorraquídeo humano (n = 6) fueron del 45% (\pm 5%) de las concentraciones en plasma; esta proporción es aproximadamente igual a la fracción no ligada a proteínas plasmáticas.

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

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

Insuficiencia renal: La farmacocinética de dosis única de nevirapina ha sido comparada en 23 pacientes con insuficiencia renal leve ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) o grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). 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 estadio terminal que requerían diálisis mostraron una reducción del 43,5% en el AUC de nevirapina después de un periodo de exposición de una semana. Hubo también acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en plasma. Los resultados sugieren que el tratamiento suplementario con nevirapina con una dosis adicional de 200 mg de Viramune después de cada diálisis, ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Por otra parte los pacientes con $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min no requieren un ajuste de la dosis de nevirapina.

Insuficiencia hepática: Se realizó un estudio en el estado de equilibrio en el que se compararon 46 pacientes con fibrosis hepática leve (n = 17; índice de Ishak 1-2), moderada (n = 20; índice de Ishak 3-4) o grave (n = 9; índice de Ishak 5-6, Child-Pugh clase A en 8 pacientes, ya que en un paciente la puntuación Child-Pugh no fue aplicable) como medida de insuficiencia hepática.

Los pacientes en estudio recibían un tratamiento antirretroviral consistente en 200 mg de Viramune administrado dos veces al día durante al menos 6 semanas antes del muestreo farmacocinético, con una duración media del tratamiento de 3,4 años. En este estudio, no se observaron alteraciones ni en la disponibilidad farmacocinética de dosis múltiples de nevirapina ni en los cinco metabolitos oxidativos. Sin embargo, aproximadamente un 15% de estos pacientes con fibrosis hepática tenían concentraciones mínimas de nevirapina por encima de 9.000 ng/ml (2 veces la concentración mínima habitual). En los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse cuidadosamente los signos de intoxicación inducida por medicamentos.

En un estudio farmacocinético de dosis única de 200 mg de nevirapina, en pacientes VIH negativos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase A, n = 6; Child-Pugh clase B, n = 4), se observó un aumento significativo del AUC de nevirapina en un paciente con Child-Pugh clase B con ascitis, sugiriendo que los pacientes con empeoramiento de la función hepática y ascitis pueden presentar riesgo de acumular nevirapina en la circulación sistémica. Debido a que nevirapina a dosis múltiples induce su propio metabolismo, este estudio a dosis única puede que no refleje el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética a dosis múltiples (ver sección 4.4).

Género y ancianos

En el estudio multinacional 2NN, se realizó un subestudio farmacocinético en una población de 1077 pacientes de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina un 13,8% inferior al observado en los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece modificarse con la edad (rango 19-68 años) o raza (negros, hispanos o caucásicos). Nevirapina no ha sido investigada específicamente en pacientes de edad superior a 65 años.

Población pediátrica

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

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edades entre 0,77 – 13,7 años) del grupo de farmacocinética intensiva, demostró que el aclaramiento de nevirapina aumentó al aumentar la edad, en consonancia con el aumento de la superficie corporal. La administración de dosis de nevirapina de 150 mg/m² dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m² una vez al día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4-6 microgramos/ml (como se había previsto a partir de los datos en adultos). Además, las concentraciones valle de nevirapina observadas fueron comparables entre los dos métodos.

El análisis consolidado de los protocolos 245, 356, 366, 377 y 403 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), permitió la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n = 17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro del rango observado en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, particularmente en el segundo mes de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los observados en los ensayos clínicos, según los estudios convencionales de farmacología, seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de carcinogénesis, la nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Estos hallazgos están, mayoritariamente, relacionados con la fuerte actividad inductora de enzimas hepáticas de la nevirapina y no son debidos a un mecanismo de acción genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbómero,
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Sorbitol
Sacarosa
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

El medicamento debe ser utilizado dentro de los 6 meses después de abierto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) blanco, con cierre de dos piezas a prueba de niños (cubierta exterior de polietileno blanco, cubierta interior de polipropileno) con obturador de polietileno. Cada frasco contiene 240 ml de suspensión oral.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de administración:

La suspensión oral de Viramune se debe agitar suavemente antes de su administración. Los volúmenes de dosis necesarios deben ser medidos utilizando una jeringa dosificadora. La suspensión oral de Viramune debe ser utilizada dentro de los 6 meses después de abrir el frasco por primera vez.

Eliminación:

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/002

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

Fecha de la primera autorización: 5/febrero/1998

Fecha de la última renovación: 20/diciembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 400 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 de liberación prolongada amarillos, ovalados y biconvexos. Los comprimidos de liberación prolongada tienen aproximadamente 9,3 mm x 19,1 mm y están grabados con la inscripción "V04" en una cara y el símbolo de la compañía en la otra. El comprimido de liberación prolongada no se debe dividir.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Viramune 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 secciones 4.2).

Los comprimidos de liberación prolongada no son adecuados para el periodo inicial de 14 días para 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 Viramune es en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. La selección del tratamiento posterior a Viramune debe basarse en la experiencia clínica y en los tests de resistencia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

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

Pacientes actualmente en tratamiento con Viramune de liberación inmediata dos veces al día:
Los pacientes ya en tratamiento con Viramune de liberación inmediata dos veces al día en combinación con otros agentes antiretrovirales pueden pasar a Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día en combinación con otros agentes antiretrovirales sin periodo inicial con Viramune de liberación inmediata.

Se debe combinar Viramune con al menos dos agentes antiretrovirales más. Para los tratamientos administrados de forma concomitante, se debe seguir la dosis recomendada por los fabricantes.

Si identifica que se ha olvidado una dosis dentro de las 12 horas posteriores a la hora programada, el paciente se debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible. Si se olvida una dosis y han pasado más de 12 horas, el paciente solamente se debe tomar la próxima dosis en su horario habitual.

Población pediátrica:

Niños de tres años de edad o mayores y adolescentes

De acuerdo con las recomendaciones de dosis pediátricas, Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada también puede utilizarse en niños, siguiendo la pauta de dosificación adulta, si:

- tienen ≥ 8 años de edad y pesan 43,8 kg o más, o
- tienen < 8 años de edad y pesan 25 kg o más, o
- tienen una superficie corporal de 1,17 m² o superior, según la fórmula de Mosteller

Niños menores de 3 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Viramune 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 el manejo de la dosis

La dosis diaria total en cualquier momento del tratamiento no debe superar los 400 mg para ningún paciente. Se debe advertir a los pacientes de la necesidad de tomar Viramune cada día según lo prescrito.

Los pacientes que presenten exantema durante el periodo inicial de 14 días con 200 mg/día, no deben iniciar el tratamiento con Viramune comprimidos de liberación prolongada hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser estrechamente monitorizado (ver sección 4.4). La pauta posológica inicial de Viramune de liberación inmediata de 200 mg diarios no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

Los pacientes que interrumpan la administración de nevirapina durante más de 7 días, deben reiniciar la pauta de dosificación recomendada durante el periodo inicial de dos semanas de Viramune de liberación inmediata.

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

Ancianos

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

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) ≥ 20 ml/min no requieren ajuste de la dosis (ver sección 5.2). En pacientes pediátricos con insuficiencia renal que están sometidos a diálisis se recomienda que, después de cada tratamiento de diálisis, los pacientes reciban una dosis adicional de Viramune suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata que represente un 50% de la dosis diaria recomendada de Viramune suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata, lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. No se ha estudiado Viramune comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal y se debe utilizar Viramune de liberación inmediata.

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). No se ha estudiado Viramune comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia hepática y se debe utilizar Viramune de liberación inmediata.

Forma de administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse con líquido y no se deben romper ni masticar. Viramune se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

Readministración a pacientes que hayan presentado anteriormente valores de SGOT o SGPT > 5 veces el LSN durante el tratamiento con nevirapina y tuvieran una recurrencia de las anomalías de la función hepática durante la readministración de nevirapina (ver sección 4.4).

Administración concomitante con preparados a base de plantas medicinales que contengan hipérico (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de la nevirapina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para revelar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves y que supongan un riesgo para la vida (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y 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 que aparezca cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de este periodo y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. El riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y en pacientes con recuentos de células CD4 elevados (>250 mm³ en mujeres adultas y >400 mm³ en hombres adultos) al inicio del tratamiento con nevirapina si el paciente tiene una carga viral plasmática detectable de ARN de VIH-1 – p. ej. concentración ≥50 copias/ml - al inicio del tratamiento con nevirapina. Debido a que se ha observado hepatotoxicidad grave y con amenaza para la vida en estudios controlados y no controlados predominantemente de pacientes con carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, no se debe iniciar el tratamiento con nevirapina en mujeres adultas con recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores de 400 células/mm³, con ARN de VIH-1 detectable en plasma a menos que el beneficio supere el riesgo.

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

Debe respetarse estrictamente la dosis especialmente durante los 14 días del periodo inicial (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con nevirapina, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema, sintomatología general y afectación visceral. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados si se produce un exantema aislado. Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en pacientes que presenten exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general (como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Nevirapina debe interrumpirse permanentemente en cualquier paciente que presente reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por exantema con sintomatología general además de afectación visceral, tal como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal) ver sección 4.4.

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

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

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

Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas graves, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios durante el periodo inicial y un retraso prolongado entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al

médico. Las mujeres parecen tener más riesgo que los hombres de desarrollar exantema, tanto si reciben tratamiento conteniendo nevirapina como si no.

Debe indicarse a los pacientes que una de las principales toxicidades de nevirapina es el exantema. Debe aconsejarseles que comuniquen de inmediato a su médico la aparición de cualquier exantema y que eviten el retraso entre la aparición de los síntomas iniciales y la consulta al médico. La mayoría de los casos de exantemas asociados a nevirapina aparecen durante las primeras 6 semanas desde el inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe monitorizarse cuidadosamente la aparición de exantemas en los pacientes durante este periodo.

Debe indicarse a los pacientes que no deben empezar a tomar Viramune comprimidos de liberación prolongada hasta que cualquier tipo de exantema que haya aparecido durante el periodo inicial de 14 días con Viramune de liberación inmediata haya desaparecido. La pauta posológica de 200 mg diarios de Viramune 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 exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general, tal como fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares, dolores articulares o malestar general, debe interrumpir la medicación y solicitar una evaluación médica inmediatamente. En estos pacientes nevirapina no debe reiniciarse.

Si los pacientes presentan un exantema sospechoso de estar asociado a nevirapina, se deben realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con incrementos de moderados a severos (SGOT o SGPT > 5 veces el LSN) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con nevirapina.

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

Reacciones hepáticas

En pacientes tratados con nevirapina se ha producido hepatotoxicidad grave y que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha. El riesgo de reacciones hepáticas es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa después de este periodo y la monitorización debería continuarse a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento.

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

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

Con nevirapina el riesgo de reacciones adversas hepáticas es mayor en pacientes del sexo femenino y con recuentos de células CD4 elevados al inicio del tratamiento con nevirapina en pacientes naïve. En un análisis retrospectivo conjunto de estudios clínicos con Viramune comprimidos de liberación inmediata, el riesgo de reacciones hepáticas sintomáticas, a menudo asociadas a exantema, 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 naïve de ambos géneros con ARN de VIH-1 detectable en plasma con recuentos de células CD4 elevados al iniciar el tratamiento con nevirapina. Predominantemente en pacientes con carga viral plasmática de 50 copias/ml o más de ARN de VIH-1, el riesgo de reacciones adversas hepáticas sintomáticas era 12 veces mayor en mujeres con recuentos de células CD4 >250 células/mm³ que en mujeres con recuentos de células CD4 <250 células/mm³ (11,0% frente a 0,9%). Se observó mayor riesgo en hombres con ARN de VIH-1 detectable en plasma y recuentos de

células CD4 >400 células/mm³ (6,3% frente a 1,2% en hombres con recuentos de células CD4 <400 células/mm³). Este mayor riesgo de toxicidad basada en los umbrales de recuento CD4 no se ha detectado en pacientes con carga viral plasmática indetectable (p.ej. <50 copias/ml).

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

Monitorización hepática

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

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

Se describen frecuentemente elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas que no constituyen necesariamente una contraindicación para usar nevirapina. Elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para la continuación del tratamiento.

Se debería realizar una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al 3^{er} mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

Para pacientes que ya están en tratamiento con Viramune de liberación inmediata dos veces al día que pasan a Viramune comprimidos de liberación prolongada una vez al día no es necesario cambiar su programa de monitorización.

Si los valores de SGOT o SGPT $\geq 2,5$ veces el LSN antes o durante el tratamiento, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina no debe administrarse a pacientes con valores de SGOT o SGPT >5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de SGOT/SGPT se estabilicen <5 veces el LSN (ver sección 4.3).

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

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

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

Hepatopatía

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Viramune en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Viramune está contraindicado en pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh clase C, ver sección 4.3). Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando nevirapina se administre a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B). Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estos medicamentos.

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

Otras advertencias

Profilaxis post-exposición: En individuos no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de Viramune como profilaxis post-exposición, un uso no autorizado, se ha descrito hepatotoxicidad grave, incluyendo casos de fallo hepático que requirieron trasplante. La administración de Viramune no ha sido evaluada en un estudio específico sobre profilaxis post-exposición, especialmente en términos de duración de tratamiento y por tanto no se recomienda su uso.

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

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

Peso y parámetros metabólicos:

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

En los ensayos clínicos, se ha relacionado la administración de Viramune con un aumento del colesterol HDL y una mejora global del ratio colesterol total/colesterol HDL. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo por falta de estudios específicos. Además, Viramune no ha demostrado que provoque alteraciones en la glucosa. La selección de los medicamentos antirretrovirales debe basarse principalmente en su eficacia antivírica.

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

que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se insta una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Además, no se recomienda combinar los siguientes medicamentos con Viramune: efavirenz, ketoconazol, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), fosamprenavir (si no se administra conjuntamente con ritonavir a dosis bajas) (ver sección 4.5).

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

Lactosa: Los comprimidos de liberación prolongada de Viramune contienen 400 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 o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Emtricitabina	Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas CYP 450.	Viramune y emtricitabina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Abacavir	En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450.	Viramune y abacavir pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Lamivudina 150 mg dos veces al día	No hay cambios en el aclaramiento aparente ni en el volumen de distribución de lamivudina, lo que sugiere que nevirapina no ejerce efecto de inducción sobre el aclaramiento de lamivudina.	Lamivudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Estavudina 30/40 mg dos veces al día	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados.	Estavudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	Los niveles plasmáticos de tenofovir permanecen inalterados cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la administración conjunta de tenofovir.	Tenofovir y Viramune pueden administrarse conjuntamente 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_{min} ND Zidovudina C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04)</p> <p>Nevirapina: zidovudina no tuvo efecto en su farmacocinética.</p>	<p>Zidovudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.</p> <p>La granulocitopenia se asocia comúnmente con zidovudina. Por tanto, los pacientes que reciben nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y los pacientes que reciben dosis más altas de zidovudina o los pacientes con reserva pobre de médula ósea, especialmente aquellos con infección por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia. En estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente los parámetros hematológicos.</p>
<p><i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día</p>	<p>Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de efavirenz y Viramune (ver sección 4.4) debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI sólo (para los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1 de las formulaciones de Viramune 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 pérdida del efecto terapéutico de etravirina.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de Viramune con INNTIs (ver sección 4.4).</p>
<p>Rilpivirina</p>	<p>La interacción no se ha estudiado.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de Viramune con INNTIs (ver sección 4.4).</p>
<p><i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i></p>		
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100 mg una vez al día</p>	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24)</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con Viramune (ver sección 4.4).</p>

	(comparado con 300/100 mg sin nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día,	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y Viramune si fosamprenavir no se administra conjuntamente con ritonavir (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg dos veces al día	<u>Pacientes adultos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Se recomienda un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 533/133 mg (4 cápsulas) o 500/125 mg (5 comprimidos con 100/25 mg cada uno) dos veces al día con las comidas, en combinación con Viramune. No se requiere ajuste de dosis de Viramune cuando se administra conjuntamente con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m ² dos veces al día	<u>Pacientes pediátricos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m ² dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con Viramune, especialmente en pacientes en los que se prevé una reducción de la sensibilidad a lopinavir/ritonavir.

Ritonavir 600 mg dos veces al día	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	Ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Saquinavir/ritonavir	Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.	Saquinavir/ritonavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	No se han realizado estudios de interacciones específicos. Los escasos datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución clínicamente no significativa del 20 % de la C _{min} del TPV.	Tipranavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de fusión		
Enfuvirtida	En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	Enfuvirtida y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Maraviroc 300 mg una vez al día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ cobicistat	La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y Viramune alterados.	No se recomienda administrar conjuntamente Viramune con elvitegravir en combinación con cobicistat (ver sección 4.4).
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de	Raltegravir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

	raltegravir, no se esperan interacciones.	
Antibióticos		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	<p>Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C_{min} ↑ 1,28 Nevirapina C_{max} ↑ 1,24 comparado con controles históricos.</p>	<p>La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i>, toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.</p>
Rifabutina 150 ó 300 mg una vez al día	<p>Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Se notificó un aumento clínicamente no relevante del aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.</p>	<p>No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y Viramune. Rifabutina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interpaciente, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a rifabutina y pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración conjunta.</p>
Rifampicina 600 mg una vez al día	<p>Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{max} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.</p>	<p>No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Viramune (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Viramune, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.</p>
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg una vez al día	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p>	<p>Debido al riesgo de mayor exposición a Viramune, debe</p>

	<p>Fluconazol $C_{min} \leftrightarrow 0,93$ (0,86-1,01) Fluconazol $C_{max} \leftrightarrow 0,92$ (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapina: exposición: $\uparrow 100\%$ en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.</p>	tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.
Itraconazol 200 mg una vez al día	<p>Itraconazol AUC $\downarrow 0,39$ Itraconazol $C_{min} \downarrow 0,13$ Itraconazol $C_{max} \downarrow 0,62$</p> <p>Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.</p>	Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.
Ketoconazol 400 mg una vez al día	<p>Ketoconazol AUC $\downarrow 0,28$ (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} ND Ketoconazol $C_{max} \downarrow 0,56$ (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapina: niveles plasmáticos: $\uparrow 1,15-1,28$ en comparación con los controles históricos.</p>	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y Viramune (ver sección 4.4).
Antivirales para hepatitis B y C crónicas		
Adefovir	<p>Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por adefovir (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Adefovir no influyó en ninguna de las isoformas CYP habituales conocidas por estar involucradas en el metabolismo de los fármacos en humanos y se excreta renalmente.</p> <p>No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.</p>	Adefovir y Viramune se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.
Entecavir	<p>Entecavir no es un sustrato, inductor o un inhibidor de los enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.</p>	Entecavir y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	<p>Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.</p>	Los interferones y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

Ribavirina	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por ribavirina (ver sección 5.1), esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Ribavirina no inhibe los enzimas del citocromo P450 y no hay evidencia en los estudios toxicológicos que ribavirina induzca los enzimas hepáticos. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Ribavirina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Telbivudina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07	Cimetidina y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación al utilizarse simultáneamente.	Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación.
ANTICONCEPTIVOS		
Acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses	MPA depot AUC ↔ MPA depot C_{min} ↔ MPA depot C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20	La administración conjunta con Viramune no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA depot. MPA depot y Viramune pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Viramune (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
Noretindrona (NET) 1,0 mg una vez al día	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	

		excepción del acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) en combinación con Viramune.
ANALGÉSICOS/OPIOIDES		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Viramune, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a la inducción de enzimas del metabolismo del medicamento y/o proteínas de transporte producida por el hipérico.	No deben administrarse conjuntamente preparaciones a base de hierbas medicinales que contengan hipérico y Viramune (ver sección 4.3). Si el paciente ya está tomando hipérico, deben comprobarse los niveles de nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de hipérico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Viramune. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con hipérico.

Otra información:

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas en estado de gestación no se detectó teratogenicidad observable (ver sección 5.3). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe tenerse precaución cuando se prescriba nevirapina a mujeres

embarazadas (ver sección 4.4). Se debe tener en cuenta en el momento de tomar una decisión médica que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 superiores a 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml) (ver sección 4.4). No se dispone de suficiente evidencia para confirmar que la ausencia de un mayor riesgo observado al inicio del tratamiento con nevirapina en mujeres pretratadas con carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ sea también aplicable a mujeres embarazadas.

Lactancia

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 una fertilidad disminuida en ratas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios específicos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas como fatiga durante el tratamiento con nevirapina. Por tanto, se debe recomendar ir con 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 Viramune de liberación prolongada notificadas con más frecuencia en pacientes naïve al tratamiento (incluyendo la fase inicial con liberación inmediata) durante el estudio clínico 1100.1486 (VERxVE) fueron exantema, náuseas, anomalías en las pruebas de función hepática, dolor de cabeza, fatiga, hepatitis, dolor abdominal, diarrea y fiebre. No hay reacciones adversas nuevas para Viramune comprimidos de liberación prolongada que no se hayan identificado previamente para Viramune comprimidos de liberación inmediata y suspensión oral.

La experiencia poscomercialización de 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 exantema con sintomatología general, como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las 18 primeras semanas de tratamiento, constituyen un periodo crítico que requiere una estrecha monitorización (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, las cuales pueden relacionarse causalmente con la administración de Viramune comprimidos de liberación prolongada. Las frecuencias descritas a continuación se basan en las tasas brutas de incidencia de reacciones adversas observadas en los grupos de Viramune de liberación inmediata (fase inicial, tabla 1) y de Viramune de liberación prolongada (fase aleatorizada/ fase de mantenimiento, tabla 2) del estudio clínico 1100.1486 con 1.068 pacientes expuestos a Viramune conjuntamente 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 Viramune 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	exantema (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 las pruebas de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia), disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial
-----------------	--

Tabla 2: Fase de mantenimiento de Viramune 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 hepato biliares

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 exantema (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 las pruebas de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de enzimas hepáticos; hipertransaminasemia), disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Puesto que en el estudio 1100.1486 no se observaron 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 Viramune 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 Viramune 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 asociación con otros agentes antirretrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estas reacciones adversas se asocian generalmente con otros agentes antirretrovirales y pueden producirse cuando nevirapina se utiliza en asociación con otros agentes; sin embargo, es improbable que estas reacciones adversas sean debidas al tratamiento con nevirapina. Rara vez se han registrado síndromes hepatorrenales.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición

es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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

Piel y tejidos subcutáneos

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

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

En el estudio 1100.1486 (VERxVE) los pacientes naïve a antiretrovirales recibieron una dosis inicial de Viramune 200 mg de liberación inmediata una vez al día durante 14 días (n=1068) y después fueron aleatorizados a recibir Viramune 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o Viramune 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 el seguimiento abierto del estudio posterior a la semana 144 (en la que pudieron entrar pacientes de cualquier grupo de tratamiento que completaron la fase ciega de 144 semanas). Los exantemas graves o potencialmente mortales relacionados con el tratamiento con nevirapina aparecieron en un 1,1 % de pacientes durante la fase inicial con Viramune de liberación inmediata. Aparecieron exantemas graves en un 1,4 % y un 0,2 % de los grupos de Viramune de liberación inmediata y Viramune de liberación prolongada, respectivamente, durante la fase aleatorizada. Durante la fase aleatorizada de este estudio no se notificaron acontecimientos exantemáticos potencialmente mortales (Grado 4) que se consideren relacionados con Viramune. En el estudio se notificaron seis casos de síndrome de Stevens-Johnson, todos excepto uno aparecieron dentro de los 30 primeros días de tratamiento con nevirapina.

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

Hepatobiliares

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

hepática basales. Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un periodo crítico que requiere una monitorización estrecha (ver sección 4.4).

En el estudio 1100.1486 (VERxVE) los pacientes naïve al tratamiento recibieron una dosis inicial de Viramune 200 mg de liberación inmediata una vez al día durante 14 días y después fueron aleatorizados a recibir Viramune 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o Viramune 400 mg de liberación prolongada una vez al día. Todos los pacientes recibieron tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base. Los pacientes fueron incluidos con recuentos de CD4 < 250 células/mm³ para las mujeres y < 400 células/mm³ para los hombres. En este estudio los datos sobre los síntomas potenciales de acontecimientos 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 acontecimientos hepáticos sintomáticos durante la fase inicial de Viramune de liberación inmediata fue de un 0,5 %. Después del periodo inicial, la incidencia de acontecimientos hepáticos sintomáticos fue de un 2,4 % en el grupo de Viramune de liberación inmediata y de un 1,6% en el grupo de Viramune de liberación prolongada. En conjunto, la incidencia de acontecimientos 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 acontecimiento hepático clínico de Grado 3 o 4 en ningún grupo de tratamiento.

Población pediátrica

En base a la experiencia en un ensayo clínico con Viramune comprimidos de liberación inmediata y suspensión oral de 361 pacientes pediátricos la mayoría de los cuales recibió un tratamiento combinado con ZDV y/o ddI, las reacciones adversas relacionadas con nevirapina descritas con mayor frecuencia fueron similares a las observadas en adultos. La granulocitopenia se presentó más frecuentemente en niños. En un ensayo clínico abierto (ACTG 180) la granulocitopenia considerada como relacionada con el medicamento se presentó en 5/37 pacientes (13,5%). En ACTG 245, un estudio doble ciego controlado con placebo, la frecuencia de granulocitopenia grave relacionada con el medicamento fue de 5/305 (1,6%). En esta población se han descrito casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Stevens-Johnson/transición a necrólisis epidérmica tóxica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Actividad antivírica *in vitro*

Nevirapina obtuvo un valor de la mediana de concentración efectiva 50 (CE₅₀) de 63 nM frente a un conjunto de aislados de VIH-1 del grupo M de los subtipos A, B, C, D, F, G y H y formas recombinantes circulantes (en inglés, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF replicadas en células renales embrionarias de la línea 293. En un grupo de 2.923 aislados clínicos de VIH-1, mayoritariamente del subtipo B, el valor medio de CE₅₀ fue de 90 nM. Se obtienen valores de EC₅₀ similares al medir la actividad antivírica de nevirapina en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos o líneas de células linfoblastoides. En cultivos celulares, la nevirapina no tiene actividad antivírica frente a cepas del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

Nevirapina mostró *in vitro* una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 en combinación con efavirenz (ver sección 4.5) y aditiva al antagonismo del inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Nevirapina mostró una actividad anti VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La actividad anti VIH-1 de nevirapina fue antagonizada por el medicamento anti VHB adefovir y el medicamento anti VHC ribavirina *in vitro*.

Resistencia

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

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

Se realizó un análisis genotípico en aislados de 86 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que abandonaron el estudio VERxVE (1100.1486) después de experimentar un fracaso virológico (rebote, respuesta parcial) o debido a una reacción adversa o a que experimentaron un aumento transitorio en la carga viral durante el transcurso del estudio. Los análisis de estas muestras de pacientes que recibieron Viramune de liberación inmediata dos veces al día o Viramune 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 para un tratamiento a base de nevirapina. De estos 50 pacientes, 28 desarrollaron resistencia a efavirenz y 39 desarrollaron resistencia a etravirina (siendo la mutación relacionada con resistencia emergente más frecuente la 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 a la resistencia a nevirapina: un paciente con Y181I en el grupo de Viramune de liberación prolongada y un paciente con Y188N en el grupo de Viramune 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 que presentan resistencia cruzada a los INNTIs. 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 una pauta que contenga etravirina. No es probable que se produzcan resistencias cruzadas entre nevirapina e inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de integrasa de VIH o bien inhibidores de fusión de VIH porque los enzimas diana implicados son diferentes. Asimismo, la posibilidad de resistencia cruzada entre nevirapina e INTIs es baja porque las moléculas tienen distintos sitios de unión en la transcriptasa inversa.

Resultados clínicos

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

Ensayos clínicos con comprimidos de liberación prolongada

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

Pacientes naïve al tratamiento

VERxVE (estudio 1100.1486) es un estudio de fase 3 en el que los pacientes naïve al tratamiento recibieron Viramune 200 mg de liberación inmediata una vez al día durante 14 días y después fueron aleatorizados a recibir Viramune 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o Viramune 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 (≤ 100.000 copias/ml y > 100.000 copias/ml). Las características demográficas y de los valores basales de la enfermedad seleccionadas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas y de los valores basales de la enfermedad en el estudio 1100.1486

	Viramune liberación inmediata n=508*	Viramune liberación prolongada n=505
Sexo		
- Hombre	85%	85%
- Mujer	15%	15%
Raza		
- Blanca	74%	77%
- Negra	22%	19%
- Asiática	3%	3%
- Otra **	1%	2%
Región		
- América del Norte	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Latinoamérica	10%	12%
- África	11%	10%
Concentración plasmática basal de ARN de VIH-1 (log₁₀ copias/ml)		
- Media (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100.000	66%	67%
- > 100.000	34%	33%
Recuento de CD4 basal (células/mm³)		
- Media (SD)	228 (86)	230 (81)
Subtipo de VIH-1		
- B	71%	75%
- No-B	29%	24%

* Incluye 2 pacientes que fueron aleatorizados pero que nunca recibieron medicamentos enmascarados.

** Incluye indios americanos/ nativos de Alaska y 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 Viramune de liberación inmediata y recibieron al menos una dosis del medicamento ciego.

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

	Viramune liberación inmediata n=506	Viramune liberación prolongada n=505
Paciente que responde al tratamiento virológico (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 discontinuado 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 pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento ciego después de la aleatorización. Quedan excluidos los pacientes que suspendieron el tratamiento durante el periodo inicial.

** Incluye pérdida de seguimiento, abandono consentido, incumplimiento, falta de eficacia, embarazo, y otros.

A la semana 48, el cambio medio del valor basal del recuento de células CD4 fue de 184 células/mm³ y de 197 células/mm³ para los grupos que recibían Viramune de liberación inmediata y Viramune de liberación prolongada, respectivamente.

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

Tabla 3: Resultados a las 48 semanas en el estudio 1100.1486 por carga viral basal*

	Número con respuesta/número total (%)		Diferencia en % (95% IC)
	Viramune liberación inmediata	Viramune liberación prolongada	
Nivel de carga viral basal 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)
Total	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

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

** Basado en el estadístico de Cochran con corrección continuada para el 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 55 pacientes que suspendieron el tratamiento durante la fase inicial y dos pacientes aleatorizados pero que nunca fueron tratados con la dosis aleatorizada. El numerador 793 es

el número de pacientes que respondieron al tratamiento a las 48 semanas (384 correspondientes al grupo de liberación inmediata y 409 correspondientes al grupo de liberación prolongada).

Lípidos, Cambio del valor basal

En la tabla 4 se muestran los cambios de los valores iniciales de lípidos en ayunas.

Tabla 4: Resumen de los valores de laboratorio de los lípidos basales (cribado) y a la semana 48-estudio 1100.1486

	Viramune Liberación inmediata			Viramune 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 intrapaciente respecto al valor inicial para pacientes con ambos, el valor inicial y el valor a la semana 48, y no es una simple diferencia de los valores medios inicial y a la semana 48, respectivamente.

Pacientes que pasan de Viramune de liberación inmediata a Viramune 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 Viramune de liberación inmediata a Viramune de liberación prolongada. En este estudio abierto, 443 pacientes ya en tratamiento antiviral con Viramune 200 mg de liberación inmediata dos veces al día con un ARN de VIH-1 <50 copias/ml fueron aleatorizados a Viramune 400 mg de liberación prolongada una vez al día o a Viramune 200 mg de liberación inmediata dos veces al día en un ratio 2:1. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibían tenofovir + emtricitabina como tratamiento de base, recibiendo el resto de los pacientes abacavir sulfato + lamivudina o zidovudina + lamivudina. Aproximadamente la mitad de los pacientes llevaban al menos 3 años de exposición previa a Viramune de liberación inmediata antes de entrar en el estudio 1100.1526.

En el estudio TRANxITION, 24 semanas tras la aleatorización, un 92,6 % y un 93,6 % de los pacientes que recibían Viramune 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o Viramune 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 del estudio de 48 semanas de Sudáfrica BI 1100.1368, confirmaron que las dosis de nevirapina de los grupos de 4/7 mg/kg y 150 mg/m² fueron bien toleradas y efectivas en el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo. A la semana 48 se observó, en ambos grupos de dosis, una marcada mejoría del porcentaje de células CD4+. Las dos pautas de dosificación fueron también efectivas en la reducción de la carga viral. En este estudio de 48 semanas no se observaron resultados inesperados en relación con la seguridad en ningún grupo de dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se ha estudiado la farmacocinética de la nevirapina en un estudio de dosis única (estudio 1100.1485) de Viramune de liberación prolongada en 17 voluntarios sanos. La biodisponibilidad relativa de la nevirapina cuando se administró en forma de un comprimido de Viramune de 400 mg de liberación prolongada en comparación con dos comprimidos de Viramune 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 determinada, de media, 24,5 horas después de la administración de 400 mg de Viramune comprimidos de liberación prolongada.

También se ha estudiado la farmacocinética de Viramune 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 Viramune de liberación inmediata a Viramune de liberación prolongada. El $AUC_{0-24,ss}$ y la $C_{min,ss}$ de la nevirapina determinados después de 19 días de administración en ayunas de Viramune 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 Viramune 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 Viramune de liberación prolongada se administró con una comida rica en grasas, el $AUC_{0-24,ss}$ y la $C_{min,ss}$ de la 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 Viramune comprimidos de liberación inmediata. La diferencia observada en la farmacocinética de la nevirapina cuando Viramune comprimidos de liberación prolongada se administra en ayunas o con alimentos no se considera clínicamente relevante. Viramune comprimidos de liberación prolongada puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

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

compuesto original; por lo tanto, la excreción renal juega un papel secundario en la eliminación del compuesto original.

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

Insuficiencia renal: La farmacocinética de dosis única de nevirapina de liberación inmediata ha sido comparada en 23 pacientes con insuficiencia renal leve ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) o grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). 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 estadio terminal que requerían diálisis mostraron una reducción del 43,5% en el AUC de nevirapina después de un periodo de exposición de una semana. Hubo también acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en plasma. Los resultados sugieren que el tratamiento suplementario para adultos con una dosis adicional de un comprimido de liberación inmediata de 200 mg de nevirapina después de cada diálisis, ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Por otra parte los pacientes con $\text{CLcr} \geq 20$ ml/min no requieren un ajuste de la dosis de nevirapina. En pacientes pediátricos con insuficiencia renal que están sometidos a diálisis se recomienda que, después de cada tratamiento de diálisis, los pacientes reciban una dosis adicional de Viramune suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata que represente un 50 % de la dosis diaria recomendada de Viramune suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata, lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Viramune comprimidos de liberación prolongada no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y se debe utilizar Viramune de liberación inmediata.

Insuficiencia hepática: Se realizó un estudio en el estado de equilibrio en el que se compararon 46 pacientes con fibrosis hepática leve ($n = 17$; índice de Ishak 1-2), moderada ($n = 20$; índice de Ishak 3-4) o grave ($n = 9$; índice de Ishak 5-6, Child-Pugh clase A en 8 pacientes, ya que en un paciente la puntuación Child-Pugh no fue aplicable) como medida de insuficiencia hepática.

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

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

En un estudio farmacocinético de dosis única de 200 mg de Viramune 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, sugiriendo que los pacientes con empeoramiento de la función hepática y ascitis pueden presentar riesgo de acumular nevirapina en la circulación sistémica. Debido a que nevirapina a dosis múltiples induce su propio metabolismo, este estudio a dosis única puede que no refleje el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética a dosis múltiples (ver sección 4.4). Viramune comprimidos de liberación prolongada no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática y se debe utilizar Viramune de liberación inmediata.

Género

En el estudio multinacional 2NN con Viramune de liberación inmediata, se realizó un subestudio farmacocinético en una población de 1077 pacientes de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina un 13,8% inferior al observado en los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal.

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

Ancianos

La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece que se vea modificada por la edad (en un rango de 18-68 años). La nevirapina no ha sido investigada específicamente en pacientes de edad superior a 65 años. En el estudio 1100.1486 los pacientes negros (n = 80/grupo) mostraron una concentración mínima un 30 % más alta, aproximadamente, que los pacientes caucásicos (250-325 pacientes/grupo) en ambos grupos de tratamiento con Viramune de liberación inmediata y Viramune de liberación prolongada durante las 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) incluyendo 123 pacientes VIH-1 positivos, sin tratamiento antirretroviral previo, de edades comprendidas entre los 3 meses y los 16 años; y un análisis consolidado de cinco protocolos del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), que incluye 495 pacientes con edades comprendidas entre los 14 días y los 19 años.

Los datos farmacocinéticos de 33 pacientes (rango de edades entre 0,77 – 13,7 años) del grupo de farmacocinética intensiva, demostró que el aclaramiento de nevirapina aumentó al aumentar la edad, en consonancia con el aumento de la superficie corporal. La administración de dosis de nevirapina de 150 mg/m² dos veces al día (después de un periodo inicial de dos semanas con dosis de 150 mg/m² una vez al día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4 - 6 microgramos/ml (como se había previsto a partir de los datos en adultos). Además, las concentraciones valle de nevirapina observadas fueron comparables entre los dos métodos.

El análisis consolidado de los protocolos 245, 356, 366, 377 y 403 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (Paediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG), permitió la evaluación de pacientes pediátricos de menos de 3 meses de edad (n = 17), incluidos en estos estudios PACTG. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina observadas estaban dentro del rango observado en adultos y el resto de población pediátrica, pero eran más variables entre pacientes, particularmente en el segundo mes de edad.

En el estudio 1100.1518 se evaluó la farmacocinética de Viramune de liberación prolongada. Ochenta y cinco pacientes (de 3 a < 18 años) recibieron una dosis de Viramune de liberación inmediata ajustada a su peso o superficie corporal durante un mínimo de 18 semanas y después se pasaron a Viramune 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 ratios observados de la media geométrica de Viramune de liberación prolongada a Viramune de liberación inmediata fueron de ~ 90 % para la C_{min,ss} y el AUC_{ss}, con unos intervalos de confianza del 90 % dentro de 80 %-125 %; el ratio para la 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 mínimas en estado estacionario previas a la administración de Viramune de liberación prolongada fue de 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml y 5.350 ng/ml en los grupos de edad de 3 a < 6 años, de 6 a < 12 años y de 12 a < 18 años,

respectivamente. En general, la exposición en niños fue similar a la observada en adultos que recibían Viramune de liberación prolongada en el estudio 1100.1486.

En estudios de biodisponibilidad de dosis única, paralelos (estudios 1100.1517 y 1100.1531), los comprimidos de liberación prolongada de Viramune 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 Viramune 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, según los estudios convencionales de farmacología, seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de carcinogénesis, la nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Estos hallazgos están, mayoritariamente, relacionados con la fuerte actividad inductora de enzimas hepáticas de la nevirapina y no son debidos a un mecanismo de acción genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa (en forma de monohidrato)
Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

El medicamento debe ser utilizado dentro de los 2 meses después de abierto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de mantenimiento

Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/lámina de aluminio que se abren por presión.

Cajas que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada o 90 comprimidos de liberación prolongada
o bien

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de plástico y sellado con un disco de aluminio inducido.

Fascos que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/007 (30 comprimidos, frasco)
EU/1/97/055/008 (30 comprimidos, blíster)
EU/1/97/055/009(90 comprimidos, blíster)

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

Fecha de la primera autorización: 5/febrero/1998
Fecha de la última renovación: 20/diciembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

Viramune 200 mg Comprimidos

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

Viramune 50 mg/5 ml Suspensión oral y Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 – 55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LA CAJA DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos
120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/001 [60 comprimidos]
EU/1/97/055/003 [120 comprimidos]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LA CAJA DEL BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase de inicio del tratamiento que contiene 14 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viramune 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos
nevirapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LA CAJA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 50 mg/5 ml suspensión oral
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión oral contiene 10 mg de nevirapina (en forma de hemihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene sacarosa, sorbitol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

240 ml de suspensión oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Agitar suavemente antes de usar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Debe utilizarse durante los 6 meses siguientes a la apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viramune 50 mg/5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 50 mg/5 ml suspensión oral
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión oral contiene 10 mg de nevirapina (en forma de hemihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene sacarosa, sorbitol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

240 ml de suspensión oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Agitar suavemente antes de usar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Debe utilizarse durante los 6 meses siguientes a la apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LA CAJA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir ni triturar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar durante los 2 meses siguientes tras la primera apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir ni triturar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar durante los 2 meses siguientes tras la primera apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DE LA CAJA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada
nevirapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Una vez al día.
Tragar entero, no masticar, dividir ni triturar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/055/008 [30 comprimidos de liberación prolongada]
EU/1/97/055/009 [90 comprimidos de liberación prolongada]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada
nevirapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Viramune 200 mg comprimidos nevirapina

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Viramune y para qué se utiliza

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

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viramune

No tome Viramune

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

- dolor muscular o de las articulaciones
- malestar general
- dolor abdominal
- reacciones de hipersensibilidad (alergia)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- si padece enfermedad grave del hígado
- si ha tenido que interrumpir el tratamiento con Viramune en el pasado debido a cambios en la función de su hígado
- si está utilizando algún medicamento que contenga hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Este producto puede producir que Viramune deje de funcionar adecuadamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Viramune.

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

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

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

DEBE DEJAR DE TOMAR VIRAMUNE Y PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE, ya que estas reacciones pueden suponer un riesgo para la vida o producir la muerte.

Si alguna vez experimenta solamente síntomas de erupción leve sin ninguna otra reacción, informe a su médico inmediatamente, quien le indicará si debe dejar de tomar Viramune.

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

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

debe dejar de tomar Viramune y debe contactar con su médico inmediatamente.

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

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

- mujeres
- pacientes infectados de hepatitis B o C
- anomalías en las pruebas de función hepática
- pacientes naïve con mayores contajes de células CD4 al principio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)
- pacientes pretratados con carga viral de VIH-1 detectable en plasma y contajes de células CD4 mayores al inicio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

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

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

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

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

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

No tome Viramune después de una exposición a VIH a menos que se le haya diagnosticado VIH y su médico le haya indicado hacerlo.

No se debe utilizar prednisona para tratar erupciones asociadas a Viramune.

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

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

Niños y adolescentes

Viramune comprimidos puede utilizarse en:

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

Para niños más pequeños está disponible una forma líquida en suspensión oral.

Otros medicamentos y Viramune

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Antes de empezar a tomar Viramune, informe a su médico de todos los demás medicamentos que esté tomando. Es posible que su médico necesite controlar si sus otros medicamentos todavía funcionan y realizar ajustes de dosis. Lea atentamente el prospecto de todos los otros medicamentos anti-VIH que toma en combinación con Viramune.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

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

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

Si está siendo sometido a diálisis de riñón, su médico puede considerar necesario ajustar la dosis de Viramune, porque Viramune puede ser parcialmente eliminado de la sangre mediante la diálisis.

Toma de Viramune con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con** su médico **lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

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

Viramune contiene lactosa y sodio

Los comprimidos de Viramune contienen lactosa (azúcar de la leche).

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Los comprimidos de Viramune contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Viramune

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis:

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

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

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

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

Viramune está también disponible en una forma líquida en suspensión oral. Es particularmente adecuada si:

- tiene problemas para tragar comprimidos
- en niños de peso inferior a 50 kg
- en niños cuya superficie corporal sea inferior a 1,25 m² (su médico determinará la superficie corporal)

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

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

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

Si toma más Viramune del que debe

No tome más Viramune del prescrito por su médico y del que está descrito en este prospecto. Actualmente hay poca información sobre los efectos de una sobredosis de Viramune. Consulte a su médico si ha tomado más Viramune del que debe.

Si olvidó tomar Viramune

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

Si interrumpe el tratamiento con Viramune

Tomar las dosis a las horas indicadas:

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

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Como se ha mencionado ya en ‘Advertencias y precauciones’, los efectos adversos más importantes de Viramune son reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida y daños graves del hígado. Estas reacciones se producen principalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Viramune. Este es, por lo tanto, un periodo importante que requiere la estrecha monitorización de su médico.

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

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

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

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alergia). Tales reacciones pueden aparecer en forma de anafilaxis (un tipo grave de reacción alérgica) con síntomas como:

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

- shock anafiláctico

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden presentarse como una erupción con otros efectos adversos como:

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

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

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

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

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

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

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

- erupción

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

- disminución del número de células blancas de la sangre (granulocitopenia)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- dolor de cabeza
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- dolor abdominal
- diarrea
- inflamación del hígado (hepatitis)
- sensación de cansancio (fatiga)
- fiebre
- anomalías en las pruebas de función del hígado

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

- reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico
- disminución del número de células rojas de la sangre (anemia)
- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- erupciones de la piel graves y potencialmente mortales (Síndrome de Stevens-Johnson /necrólisis epidérmica tóxica)

- urticaria
- líquido bajo la piel (angioedema)
- dolor articular (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- disminución del fósforo en sangre
- aumento de la presión arterial

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

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

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

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

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

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Viramune

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Viramune

- El principio activo es nevirapina. Cada comprimido contiene 200 mg de nevirapina.
- Los demás componentes son:
 - celulosa microcristalina,
 - lactosa (en forma de monohidrato),
 - povidona K25,
 - carboximetilalmidón de sodio,

- dióxido de sílice coloidal y
- estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos blancos, ovalados, biconvexos. Una cara está marcada con el código “54 193”, con una única ranura que separa el “54” del “193”. La cara opuesta está marcada con el símbolo de la compañía. La ranura no se debe utilizar para partir el comprimido.

Viramune comprimidos se presenta en blísters con 14, 60 ó 120 comprimidos por caja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Viramune también está disponible en forma de suspensión oral.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

o

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

o

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

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

Prospecto: información para el usuario

Viramune 50 mg/5 ml suspensión oral nevirapina

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Viramune y para qué se utiliza

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

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viramune

No tome Viramune

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

- dificultad para respirar
- dolor muscular o de las articulaciones
- malestar general
- dolor abdominal
- reacciones de hipersensibilidad (alergia)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- si padece enfermedad grave del hígado
- si ha tenido que interrumpir el tratamiento con Viramune en el pasado debido a cambios en la función de su hígado
- si está utilizando algún medicamento que contenga hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Este producto puede producir que Viramune deje de funcionar adecuadamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Viramune.

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

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

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

DEBE DEJAR DE TOMAR VIRAMUNE Y PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE, ya que estas reacciones pueden suponer un riesgo para la vida o producir la muerte.

Si alguna vez experimenta solamente síntomas de erupción leve sin ninguna otra reacción, informe a su médico inmediatamente, quien le indicará si debe dejar de tomar Viramune.

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

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

debe dejar de tomar Viramune y debe contactar con su médico inmediatamente.

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

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

- mujeres
- pacientes infectados de hepatitis B o C
- anomalías en las pruebas de función hepática
- pacientes naïve con mayores contajes de células CD4 al principio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)
- pacientes pretratados con carga viral de VIH-1 detectable en plasma y contajes de células CD4 mayores al inicio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

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

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

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

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

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

No tome Viramune después de una exposición a VIH a menos que se le haya diagnosticado VIH y su médico le haya indicado hacerlo.

No se debe utilizar prednisona para tratar erupciones asociadas a Viramune.

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

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

Niños y adolescentes

Viramune suspensión oral puede utilizarse en niños de todas las edades. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por el médico de su hijo.

Viramune también está disponible en forma de comprimidos. Viramune comprimidos puede utilizarse en:

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

Otros medicamentos y Viramune

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Antes de empezar a tomar Viramune, informe a su médico de todos los demás medicamentos que esté tomando. Es posible que su médico necesite controlar si sus otros medicamentos todavía funcionan y realizar ajustes de dosis. Lea atentamente el prospecto de todos los otros medicamentos anti-VIH que toma en combinación con Viramune.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

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

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

Si está siendo sometido a diálisis de riñón, su médico puede considerar necesario ajustar la dosis de Viramune, porque Viramune puede ser parcialmente eliminado de la sangre mediante la diálisis.

Toma de Viramune con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con** su médico **lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

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

Viramune contiene sacarosa, sorbitol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y sodio

La suspensión oral de Viramune contiene 150 mg de sacarosa por ml. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Puede ser perjudicial para los dientes.

Viramune suspensión oral contiene 162 mg de sorbitol por ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento.

Viramune suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Viramune suspensión oral contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Viramune

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual es la misma para todos los adultos (20 ml).

El médico de su hijo calculará la dosis para su hijo. El cálculo tendrá en cuenta la edad y el peso o la superficie corporal de su hijo. Asegúrese de que el médico de su hijo le informa con claridad sobre la dosis que debe darle a su hijo.

Para adultos

La dosis para adultos es de 20 ml (200 mg) una vez al día durante los primeros 14 días de tratamiento (periodo "inicial"). Después de 14 días, la dosis habitual es de 20 ml (200 mg) dos veces al día.

Es muy importante que tome solamente 20 ml de Viramune al día durante los primeros 14 días (periodo “inicial”). Si tiene alguna erupción durante este periodo, no aumente la dosis y consulte a su médico.

Viramune está también disponible en forma de comprimidos de 200 mg para adultos (16 años de edad y mayores).

Para niños

La dosis para niños es 4 mg/kg de peso corporal o 150 mg/m² de superficie corporal una vez al día durante los primeros 14 días de tratamiento (periodo “inicial”). A partir de entonces, se modificará la dosis de su hijo a una pauta de dosificación de dos veces al día y el médico de su hijo decidirá la dosis adecuada en base al peso o la superficie corporal de su hijo.

Es muy importante que su hijo tome Viramune solamente una vez al día durante los primeros 14 días (periodo “inicial”). Si su hijo presenta alguna erupción durante este periodo, no aumente la dosis y consulte al médico de su hijo.

Viramune está también disponible en forma de comprimidos de 200 mg para niños mayores, en particular adolescentes, de peso superior a 50 kg o cuya superficie corporal sea superior a 1,25 m². El médico de su hijo le indicará exactamente cuál es la dosificación correcta para su hijo. El médico de su hijo comprobará de forma continuada el peso o la superficie corporal de su hijo para asegurar la dosis correcta.

Si no está seguro, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico.

La suspensión oral de Viramune se debe agitar suavemente antes de su administración. Mida la dosis exacta utilizando una jeringa dosificadora.

Si es usted adulto y desea utilizar otro dispositivo medidor (p. ej. un vasito o una cucharilla), asegúrese por favor de que toma la dosis completa, ya que puede quedar cierta cantidad de Viramune en el vasito o cucharilla. Para ello, enjuague bien con agua el dispositivo que haya utilizado y beba el contenido.

La jeringa dosificadora oral y el vasito dosificador no se suministran con la suspensión oral de Viramune. Pida a su farmacéutico una jeringa o un vasito si no tiene uno.

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

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

Usted debe seguir tomando Viramune todo el tiempo que le indique su médico.

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

Viramune suspensión oral se presenta en forma de suspensión líquida y debe tomarse solamente por vía oral. Agite suavemente el frasco antes de utilizar el medicamento.

Si toma más Viramune del que debe

No tome más Viramune del prescrito por su médico y del que está descrito en este prospecto. Actualmente hay poca información sobre los efectos de una sobredosis de Viramune. Consulte a su médico si ha tomado más Viramune del que debe.

Si olvidó tomar Viramune

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

Si interrumpe el tratamiento con Viramune

Tomar las dosis a las horas indicadas:

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

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Como se ha mencionado ya en ‘Advertencias y precauciones’, los efectos adversos más importantes de Viramune son reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida y daños graves del hígado. Estas reacciones se producen principalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Viramune. Este es, por lo tanto, un periodo importante que requiere la estrecha monitorización de su médico.

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

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

Si aparece la erupción y además siente malestar general, debe interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico. Preste especial atención a cualquier erupción que pudiera aparecer en su hijo. Aunque puedan parecer normales (por ejemplo una irritación del pañal), podrían ser erupciones debidas a Viramune. En caso de duda, consulte al médico de su hijo.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alergia). Tales reacciones pueden aparecer en forma de anafilaxis (un tipo grave de reacción alérgica) con síntomas como:

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

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden presentarse como una erupción con otros efectos adversos como:

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

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

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

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

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

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

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

- erupción

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

- disminución del número de células blancas de la sangre (granulocitopenia)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- dolor de cabeza
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- dolor abdominal
- diarrea
- inflamación del hígado (hepatitis)
- sensación de cansancio (fatiga)
- fiebre
- anomalías en las pruebas de función del hígado

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

- reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico
- disminución del número de células rojas de la sangre (anemia)
- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- erupciones de la piel graves y potencialmente mortales (Síndrome de Stevens-Johnson /necrólisis epidérmica tóxica)
- urticaria
- líquido bajo la piel (angioedema)
- dolor articular (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- disminución del fósforo en sangre
- aumento de la presión arterial

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

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

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

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

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

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Viramune

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

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

Viramune debe utilizarse durante los 6 meses siguientes a la apertura del frasco.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Viramune

- El principio activo es nevirapina. Cada 5 ml contienen 50 mg del principio activo nevirapina (en forma de hemihidrato).
- Los demás componentes son:
 - carbómero,
 - parahidroxibenzoato de metilo,
 - parahidroxibenzoato de propilo,
 - sorbitol,
 - sacarosa,
 - polisorbato 80,
 - hidróxido de sodio y
 - agua

Aspecto del producto y contenido del envase

Viramune suspensión oral es una suspensión homogénea, blanca o casi blanca.

Viramune suspensión oral se presenta en frascos de plástico de suspensión para uso oral, con 240 ml de suspensión por frasco.

Viramune también está disponible en comprimidos para niños mayores y adultos.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

o

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

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

Prospecto: información para el usuario

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada nevirapina

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Viramune y para qué se utiliza

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

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

Viramune está indicado en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de tres años de edad o mayores capaces de tragar comprimidos, infectados por VIH-1. Debe tomar Viramune junto con otros medicamentos antirretrovirales. Su médico le indicará los medicamentos adecuados para usted.

Viramune comprimidos de liberación prolongada únicamente debe usarse después de un tratamiento de dos semanas con otro tipo de Viramune (suspensión o comprimidos de liberación inmediata) a menos que usted esté actualmente en tratamiento con Viramune y esté cambiando a la forma de liberación prolongada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viramune

No tome Viramune

- si es alérgico a la nevirapina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si ha tomado Viramune con anterioridad y tuvo que interrumpir el tratamiento porque padeció:
 - erupción grave en la piel
 - erupción en la piel con otros síntomas como por ejemplo:
 - fiebre
 - formación de ampollas
 - llagas en la boca

- inflamación del ojo
- hinchazón de la cara
- hinchazón general
- dificultad para respirar
- dolor muscular o de las articulaciones
- malestar general
- dolor abdominal
- reacciones de hipersensibilidad (alergia)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- si padece enfermedad grave del hígado
- si ha tenido que interrumpir el tratamiento con Viramune en el pasado debido a cambios en la función de su hígado
- si está utilizando algún medicamento que contenga hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Este producto puede producir que Viramune deje de funcionar adecuadamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Viramune.

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

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

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

DEBE DEJAR DE TOMAR VIRAMUNE Y PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE, ya que estas reacciones pueden suponer un riesgo para la vida o producir la muerte.

Si alguna vez experimenta solamente síntomas de erupción leve sin ninguna otra reacción, informe a su médico inmediatamente, quien le indicará si debe dejar de tomar Viramune.

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

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

debe dejar de tomar Viramune y debe contactar con su médico inmediatamente.

Si padece reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves mientras está tomando Viramune, **NO VUELVA A TOMAR VIRAMUNE** sin antes haber consultado a su médico.

Debe tomar su dosis de Viramune tal y como le ha indicado su médico. Esto es especialmente importante durante los primeros 14 días de tratamiento (ver más información en “*Cómo tomar Viramune*”).

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

- mujeres
- pacientes infectados de hepatitis B o C
- anomalías en las pruebas de función hepática
- pacientes naïve con mayores contajes de células CD4 al principio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)
- pacientes pretratados con carga viral de VIH-1 detectable en plasma y contajes de células CD4 mayores al inicio del tratamiento con Viramune (mujeres con más de 250 células/mm³, hombres con más de 400 células/mm³)

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

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

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

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

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

No tome Viramune después de una exposición a VIH a menos que se le haya diagnosticado VIH y su médico le haya indicado hacerlo.

No se debe utilizar prednisona para tratar erupciones asociadas a Viramune.

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

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

Los comprimidos de liberación prolongada de Viramune o partes de los comprimidos se pueden eliminar y ver de forma ocasional en las heces. Estos pueden parecer comprimidos enteros, pero no se ha visto que afecten a la eficacia de nevirapina.

Niños y adolescentes

Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada puede utilizarse en niños si:

- tienen ≥ 8 años de edad y pesan 43,8 kg o más
- tienen más de 3 años de edad y menos de 8 años de edad y pesan 25 kg o más
- tienen una superficie corporal de 1,17 metros cuadrados o superior

Para niños más pequeños está disponible una forma líquida en suspensión oral.

Otros medicamentos y Viramune

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Antes de empezar a tomar Viramune, informe a su médico de todos los demás medicamentos que esté tomando. Es posible que su médico necesite controlar si sus otros medicamentos todavía funcionan y realizar ajustes de dosis. Lea atentamente el prospecto de todos los otros medicamentos anti-VIH que toma en combinación con Viramune.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

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

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

Toma de Viramune con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con** su médico **lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

Cuando tome Viramune puede experimentar fatiga. Vaya con precaución cuando participe en actividades tales como conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si experimenta fatiga debe evitar trabajos potencialmente peligrosos como conducir y utilizar herramientas o máquinas.

Viramune contiene lactosa

Los comprimidos de liberación prolongada de Viramune contienen lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Viramune

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis:

Adultos

La dosis es de un comprimido de Viramune de 200 mg al día durante los primeros 14 días de tratamiento (periodo “inicial”). Se dispone de un envase de iniciación de tratamiento con Viramune 200 mg comprimidos aparte para este periodo inicial. Después de 14 días, la dosis habitual es de un comprimido de liberación prolongada de 400 mg una vez al día.

Es muy importante que tome solamente un comprimido al día de Viramune durante los primeros 14 días (periodo “inicial”). Si tiene alguna erupción durante este periodo, no empiece a tomar Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada y consulte a su médico.

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

Aquellos pacientes que ya estén en tratamiento con comprimidos de liberación inmediata o suspensión oral pueden cambiarse a comprimidos de liberación prolongada sin el periodo inicial.

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

Viramune también está disponible en forma de suspensión oral (para todos los grupos de edad, peso y superficie corporal).

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

Como se ha explicado anteriormente, en la sección ‘*Advertencias y precauciones*’, su médico le controlará con pruebas hepáticas y vigilando la aparición de efectos adversos como erupción. Es

posible que dependiendo de los resultados, su médico decida interrumpir o suprimir el tratamiento con Viramune. Asimismo, su médico podría decidir reiniciar el tratamiento a dosis inferiores.

Si padece insuficiencia renal o hepática de cualquier grado, únicamente tome Viramune 200 mg comprimidos o Viramune 50 mg/ 5 ml suspensión oral.

Sólo tome Viramune comprimidos de liberación prolongada por vía oral. No mastique los comprimidos de liberación prolongada. Puede tomar Viramune con o sin alimentos.

Si toma más Viramune del que debe

No tome más Viramune del prescrito por su médico y del que está descrito en este prospecto. Actualmente hay poca información sobre los efectos de una sobredosis de Viramune. Consulte a su médico si ha tomado más Viramune del que debe.

Si olvidó tomar Viramune

Procure no olvidar ninguna dosis. Si se da cuenta de que se ha olvidado una dosis dentro de las 12 horas posteriores a la hora programada, tome la dosis olvidada tan pronto como le sea posible. Si han pasado más de 12 horas de la hora programada, solamente tome la próxima dosis en su horario habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Viramune

Tomar las dosis a las horas indicadas:

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

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

Si interrumpe la administración de Viramune durante más de 7 días, su médico le indicará que comience otra vez con el periodo “inicial” de 14 días con Viramune comprimidos (como se ha descrito anteriormente), antes de volver a la toma de una dosis diaria con Viramune comprimidos de liberación prolongada.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Como se ha mencionado ya en ‘Advertencias y precauciones’, los efectos adversos más importantes de Viramune son reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida y daños graves del hígado. Estas reacciones se producen principalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Viramune. Este es, por lo tanto, un periodo importante que requiere la estrecha monitorización de su médico.

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

Cuando la erupción se produce, normalmente es de leve a moderada. Sin embargo, en algunos pacientes aparece una erupción en forma de reacción cutánea vesicular que puede ser grave o suponer un riesgo para la vida (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), habiéndose

registrado víctimas mortales. La mayoría de los casos de erupción tanto grave como leve/moderada, se producen durante las primeras seis semanas de tratamiento.

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

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alergia). Tales reacciones pueden aparecer en forma de anafilaxis (un tipo grave de reacción alérgica) con síntomas como:

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

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden presentarse como una erupción con otros efectos adversos como:

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

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

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

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

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

Los efectos adversos descritos a continuación se han presentado en pacientes a los que se administró Viramune 200 mg comprimidos durante la fase inicial de 14 días:

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

- erupción
- fiebre
- dolor de cabeza
- dolor abdominal
- malestar general (náuseas)
- diarrea
- sensación de cansancio (fatiga)

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

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico
- reacción medicamentosa con síntomas sistémicos (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos)
- inflamación del hígado intensa y repentina (hepatitis fulminante)
- erupciones de la piel graves y potencialmente mortales (Síndrome de Stevens-Johnson /necrólisis epidérmica tóxica)
- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- urticaria
- líquido bajo la piel (angioedema)
- vómitos
- dolor muscular (mialgia)
- dolor articular (artralgia)
- disminución del número de células blancas de la sangre (granulocitopenia)
- anomalías en las pruebas de función del hígado
- disminución del fósforo en sangre
- aumento de la presión arterial

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

- inflamación del hígado (hepatitis)
- disminución del número de células rojas de la sangre (anemia)

Los efectos adversos descritos a continuación se han presentado en pacientes a los que se administró Viramune comprimidos de liberación prolongada una vez al día en la fase de mantenimiento:

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

- erupción
- dolor de cabeza
- dolor abdominal
- malestar general (náuseas)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- sensación de cansancio (fatiga)
- anomalías en las pruebas de función del hígado
- fiebre
- vómitos
- heces blandas (diarrea)

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

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- reacciones alérgicas caracterizadas por erupción, inflamación de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico
- reacción medicamentosa con síntomas sistémicos (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos)
- inflamación del hígado intensa y repentina (hepatitis fulminante)
- erupciones de la piel graves y potencialmente mortales (Síndrome de Stevens-Johnson /necrólisis epidérmica tóxica)
- disminución del número de células rojas de la sangre (anemia)
- disminución del número de células blancas de la sangre (granulocitopenia)
- coloración amarilla de la piel (ictericia)
- urticaria
- líquido bajo la piel (angioedema)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor articular (artralgia)
- disminución del fósforo en sangre
- aumento de la presión arterial

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

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

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

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Viramune

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

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

Viramune debe utilizarse durante los 2 meses siguientes a la apertura del frasco.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Viramune

- El principio activo es nevirapina. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 400 mg de nevirapina.
- Los demás componentes son lactosa (en forma de monohidrato), hipromelosa, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos de liberación prolongada amarillos, ovalados y biconvexos. Los comprimidos de liberación prolongada miden aproximadamente 9,3 x 19,1 mm, grabados con el código “V04” en una cara y en la otra cara con el símbolo de la compañía. Viramune 400 mg comprimidos de liberación prolongada se presenta en blísters con 30 o 90 comprimidos de liberación prolongada por caja. Alternativamente, Viramune 400 mg se presenta en frascos de 30 comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Viramune también está disponible en forma de suspensión oral o en forma de comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

o

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

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