

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nevirapina Aurovitas 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 400 mg de nevirapina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 383,7 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color amarillo claro o amarillo, ovalados, biconvexos, con la marca “N” en una cara y “400” en la otra. El tamaño es 19 × 9,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nevirapina está indicada, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de tres años 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 nevirapina es en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. La selección del tratamiento posterior a nevirapina se debe basar en la experiencia clínica y en las pruebas de resistencia (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

La dosis recomendada de nevirapina para pacientes que inicien el tratamiento con nevirapina es de un comprimido de liberación inmediata de 200 mg diario 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 nevirapina de liberación inmediata dos veces al día:
Los pacientes ya en tratamiento con nevirapina de liberación inmediata dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales pueden pasar a nevirapina 400 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día en combinación con otros agentes antirretrovirales sin periodo inicial con nevirapina de liberación inmediata.

Se debe combinar nevirapina con al menos dos agentes antirretrovirales 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 siguiente dosis en su horario habitual.

Población pediátrica:

Niños de tres años o mayores y adolescentes

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

- tienen ≥ 8 años y pesan 43,8 kg o más, o
- tienen < 8 años y pesan 25 kg o más, o
- tienen una superficie corporal de $1,17 \text{ m}^2$ o superior, según la fórmula de Mosteller

Niños menores de 3 años de edad

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

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

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 nevirapina 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 nevirapina comprimidos de liberación prolongada hasta que se haya resuelto el exantema. El exantema aislado debe ser monitorizado exhaustivamente (ver sección 4.4). La pauta posológica inicial de nevirapina 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 nevirapina de liberación inmediata.

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

Pacientes de edad avanzada

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 nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata que represente un 50% de la dosis diaria recomendada de nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata, lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. No se ha estudiado nevirapina comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal y se debe utilizar nevirapina de liberación inmediata.

Insuficiencia hepática

Nevirapina no se debe utilizar 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 nevirapina comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia hepática y se debe utilizar nevirapina de liberación inmediata.

Forma de administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse con líquido y no se deben romper ni masticar. Nevirapina 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 síntomas constitucionales, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica debida a nevirapina.

Pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C) o con valores de GOT o GPT >5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de GOT/GPT se estabilicen <5 veces el LSN.

Readministración a pacientes que hayan presentado anteriormente valores de GOT o GPT >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 o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de nevirapina (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Nevirapina no se debe utilizar 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 del VIH-1 –es decir, una concentración \geq 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 del 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 se debe reiniciar 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 una amenaza para la vida, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con nevirapina, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Éstas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema, síntomas constitucionales 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 síntomas constitucionales (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 síntomas constitucionales además de afectación visceral, 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 rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina.

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

Se han identificado algunos factores de riesgo en el desarrollo de reacciones cutáneas graves, que incluyen errores en el seguimiento de la pauta de dosificación inicial de 200 mg diarios durante el 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 que contiene nevirapina como si no.

Debe indicarse a los pacientes que una de las principales toxicidades de nevirapina es el exantema. Se les debe aconsejar 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, se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de exantemas en los pacientes durante este periodo.

Se debe indicar a los pacientes que no deben empezar a tomar nevirapina comprimidos de liberación prolongada hasta que cualquier tipo de exantema que haya aparecido durante el periodo inicial de 14 días con nevirapina de liberación inmediata haya desaparecido. 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, 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 graves (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 se debe interrumpir permanentemente y no volver a administrarse (ver sección 4.3).

Reacciones hepáticas

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

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

El aumento de los valores de GOT o GPT > 2,5 veces el LSN y/o coinfección 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 con la formulación de liberación inmediata de nevirapina se observó que el riesgo de acontecimientos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados a exantema, es tres veces mayor en mujeres que en hombres (5,8% frente a 2,2%) y el riesgo de acontecimientos hepáticos sintomáticos es mayor en pacientes naïve de ambos géneros con ARN del VIH-1 detectable en plasma con recuentos de células CD4 elevados al iniciar el tratamiento con nevirapina. En pacientes con carga viral plasmática de 50 copias/ml o más de ARN del 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 del 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 (es decir, < 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 llevarlos a interrumpir el tratamiento con nevirapina y solicitar una evaluación médica inmediatamente, la cual debe incluir pruebas de la función hepática.

Monitorización hepática

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

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

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

Debería realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al tercer mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

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

Si los valores de GOT o GPT $\geq 2,5$ veces el LSN antes o durante el tratamiento, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente durante las visitas clínicas de seguimiento. Nevirapina no debe administrarse a pacientes con valores de GOT o GPT > 5 veces el LSN antes del tratamiento hasta que los valores basales de GOT/GPT 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, 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 nevirapina de liberación inmediata una vez al día durante 14 días seguida de un comprimido de 400 mg de nevirapina 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 (como anomalías de las pruebas de función hepática moderadas o graves (excluyendo GGT)), nevirapina se debe interrumpir permanentemente y no volver a administrarse. Nevirapina no debe ser readministrada a pacientes que hayan requerido una interrupción permanente por hepatitis clínica debida a nevirapina.

Hepatopatía

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de nevirapina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Nevirapina está contraindicada 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, consultar 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 postexposición: En individuos no infectados por el VIH que recibieron dosis múltiples de nevirapina como profilaxis postexposición (PEP), un uso no autorizado, se ha descrito hepatotoxicidad grave, incluyendo casos de fallo hepático que requirieron trasplante. La administración de nevirapina no ha sido evaluada en un estudio específico sobre profilaxis postexposición (PEP), especialmente en términos de duración de tratamiento, y por tanto no se recomienda su uso.

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

En mujeres en tratamiento con nevirapina, no deben utilizarse tratamientos hormonales de control de la natalidad, a excepción del acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot), como único método de anticoncepción, ya que la nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Por este motivo, y con el fin de reducir el riesgo de transmisión del VIH, se recomiendan los métodos anticonceptivos de barrera (p. 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. Estos cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Respecto al aumento de lípidos, existen, en algunos casos, evidencias de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que pueda relacionarlo con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

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

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 (TARC) 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 (TARC). 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 la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no es recomendable el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Además, no se recomienda combinar los siguientes medicamentos con nevirapina: efavirenz, ketoconazol, 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.

Algunos pacientes que tomaban otras formulaciones de nevirapina de liberación prolongada han notificado la aparición de restos en las heces que pueden parecer comprimidos intactos. De acuerdo con los datos disponibles, no se ha visto que afecte a la respuesta terapéutica de estas otras formulaciones.

Advertencia sobre excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los siguientes datos se generaron utilizando nevirapina 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 el P450 cuando se administren en asociación con nevirapina.

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

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

| Medicamentos por áreas terapéuticas | Interacción | Recomendaciones relativas a la administración conjunta |
|--|--|--|
| ANTIINFECCIOSOS | | |
| ANTIRRETROVIRALES | | |
| Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs) | | |
| Didanosina 100-150 mg dos veces al día | Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21) | Didanosina y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis |
| Emtricitabina | Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas humanas CYP 450. | Nevirapina y emtricitabina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Abacavir | En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450. | Nevirapina y abacavir se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Lamivudina 150 mg dos veces al día | No hay cambios en el aclaramiento aparente ni en el volumen de distribución de lamivudina, lo que sugiere que nevirapina no ejerce efecto de inducción sobre el aclaramiento de lamivudina. | Lamivudina y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Estavudina: 30/40 mg dos veces al día | Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapina: en comparación con los controles históricos, los niveles se mostraron inalterados. | Estavudina y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Tenofovir disoproxilo 245 mg una vez al día | Los niveles plasmáticos de tenofovir disoproxilo permanecen inalterados cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la administración conjunta de tenofovir disoproxilo. | Tenofovir disoproxilo y nevirapina se pueden administrar 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 nevirapina se pueden administrar 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>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</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 nevirapina (ver sección 4.4) debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI solo (para los resultados del estudio 2NN, ver sección 5.1 de las formulaciones de nevirapina 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 nevirapina 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 nevirapina con INNTIs (ver sección 4.4).</p> |

| Inhibidores de la proteasa (IPs) | | |
|--|--|---|
| 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 400/100mg:</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 nevirapina (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 nevirapina se pueden administrar 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 nevirapina 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 nevirapina se pueden administrar 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 nevirapina. No se requiere ajuste de dosis de nevirapina cuando se administra conjuntamente con lopinavir. |

| | | |
|--|---|---|
| Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m ² dos veces al día | <u>Pacientes adultos:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16) | En niños debe considerarse el aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m ² dos veces al día con las comidas, cuando se utiliza en combinación con nevirapina, especialmente en pacientes en los que se prevé una reducción de la sensibilidad a lopinavir/ritonavir. |
| Ritonavir 600 mg dos veces al día | Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina. | Ritonavir y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Saquinavir/ritonavir | Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina. | Saquinavir/ritonavir y nevirapina se pueden administrar 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} de TPV. | Tipranavir y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Inhibidores de fusión | | |
| Enfuvirtida | De acuerdo con la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina. | Enfuvirtida y nevirapina se pueden administrar 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 nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |

| Inhibidores de la integrasa | | |
|---|---|---|
| Elvitegravir/cobicistat | La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y nevirapina alterados. | No se recomienda administrar conjuntamente nevirapina con elvitegravir en combinación con cobicistat (ver sección 4.4). |
| Raltegravir 400 mg dos veces al día | No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones. | Raltegravir y nevirapina se pueden administrar 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 claritromicina ha reducido la actividad frente al Mycobacterium avium-intracellulare complex, toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a claritromicina, como 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 medios de rifabutina y nevirapina. Rifabutina y nevirapina 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> | <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 controles históricos.</p> | <p>No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y nevirapina (ver sección 4.4). Los médicos que deban tratar pacientes coinfectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga nevirapina, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.</p> |
| <p>Antifúngicos</p> | | |
| <p>Fluconazol 200 mg una vez al día</p> | <p>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)</p> <p>Nevirapina: exposición: ↑ 100% en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.</p> | <p>Debido al riesgo de mayor exposición a nevirapina, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.</p> |
| <p>Itraconazol 200 mg una vez al día</p> | <p>Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapina: no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.</p> | <p>Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.</p> |
| <p>Ketoconazol 400 mg una vez al día</p> | <p>Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C_{min} ND Ketoconazol C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15- 1,28 en comparación con los controles históricos.</p> | <p>No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y nevirapina (ver sección 4.4).</p> |
| <p>Antivirales para hepatitis B y C crónicas</p> | | |
| <p>Adefovir</p> | <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 del 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.</p> | <p>Adefovir y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| Entecavir | Entecavir no es un sustrato, inductor o un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante. | Entecavir y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| Interferones (interferones pegilados alfa 2a and alfa 2b) | Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante. | Los interferones y nevirapina se pueden administrar 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 las enzimas del citocromo P450 y no hay evidencia en los estudios toxicológicos que ribavirina induzca las enzimas hepáticas. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante. | Ribavirina y nevirapina se pueden administrar 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 nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Cimetidina | Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1,07 | Cimetidina y nevirapina se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis. |
| ANTITROMBÓTICOS | | |
| Warfarina | La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación al utilizarse simultáneamente. | Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación. |
| ANTICONCEPTIVOS | | |
| Acetato de medroxiprogesterona depot (MPA depot) 150 mg cada 3 meses | MPA depot AUC ↔ MPA depot C_{min} ↔ MPA depot C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C_{max} ↑ 1,20 | La administración conjunta con nevirapina no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA depot. MPA depot y nevirapina pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. |

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

Otra información:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha, no hay disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas en estado de gestación no se detectó teratogenicidad observable (ver sección 5.3). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe tener precaución cuando se prescriba nevirapina a mujeres embarazadas (ver sección 4.4). Se debe tener en cuenta en el momento de tomar una decisión médica que la hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 inferiores a 25 células/mm³ con ARN del VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml) (ver sección 4.4). No se dispone de suficiente evidencia para confirmar que la ausencia de un mayor riesgo observado al inicio del tratamiento con nevirapina en mujeres pretratadas con carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 mayores de 250 células/mm³ sea también aplicable a mujeres embarazadas. Todos los estudios aleatorizados sobre este tema excluyeron específicamente a las mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas no estuvieron debidamente representadas en los estudios de cohortes, ni tampoco en los meta-análisis.

Lactancia

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

Fertilidad

En los estudios de toxicidad para la reproducción, se observó 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 nevirapina 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 nevirapina en comprimidos de liberación prolongada que no se hayan identificado previamente para nevirapina en 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 síntomas sistémicos, 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 nevirapina 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 nevirapina de liberación inmediata (fase inicial, tabla 1) y de nevirapina de liberación prolongada (fase aleatorizada/fase de mantenimiento, tabla 2) del estudio clínico 1100.1486 con 1.068 pacientes expuestos a nevirapina conjuntamente con tenofovir/emtricitabina.

La frecuencia se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Fase inicial con nevirapina de liberación inmediata

| Clasificación de órganos del sistema/Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|--|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | |
| Poco frecuentes | granulocitopenia |
| Raras | anemia |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | |
| Poco frecuentes | hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, reacción anafiláctica |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | |
| Frecuentes | cefalea |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | |
| Frecuentes | dolor abdominal, náuseas, diarrea |
| Poco frecuentes | vómitos |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | |
| Poco frecuentes | ictericia, hepatitis fulminante (que puede ser mortal) |
| Raras | hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (0,09%) |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | |
| Frecuentes | exantema (6,7%) |
| Poco frecuentes | síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (que puede ser mortal) (0,2%), angioedema, urticaria |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | |
| Poco frecuentes | artralgia, mialgia |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | |
| 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 hepáticas; hipertransaminasemia), disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial |

Tabla 2: Fase de mantenimiento de nevirapina de liberación prolongada

| Clasificación de órganos del sistema/Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|--|
| 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 síntomas sistémicos, reacción anafiláctica |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes | cefalea |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes | dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Frecuentes | hepatitis (incluyendo hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,6%) |
| Poco frecuentes | ictericia, hepatitis fulminante (que puede ser mortal) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes | 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 | fatigue |
| 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 hepáticas; hipertransaminasemia), disminución del fósforo en sangre, aumento de la presión arterial |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en otros estudios de nevirapina o mediante la vigilancia posterior a la comercialización, pero no se observaron en el estudio clínico controlado aleatorizado 1100.1486. Dado que en el estudio 1100.1486 no se observaron granulocitopenia, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, reacción anafiláctica, ictericia, hepatitis fulminante (que puede ser

mortal), urticaria, disminución del fósforo en sangre y aumento de la presión arterial durante la fase inicial con nevirapina de liberación inmediata, la categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a nevirapina de liberación inmediata en la fase inicial del estudio clínico controlado aleatorizado 1100.1486 (n=1.068).

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

Parámetros metabólicos

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

Se han descrito también las siguientes reacciones adversas cuando nevirapina se ha utilizado en 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 hepatorreñales.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), 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 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 síntomas sistémicos, 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 mortales de SSJ, NET y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos. 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 antirretrovirales recibieron una dosis inicial de 200 mg de nevirapina de liberación inmediata una vez al día durante 14 días (n=1068) y después fueron

aleatorizados a recibir 200 mg de nevirapina de liberación inmediata dos veces al día o 400 mg de nevirapina 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 nevirapina de liberación inmediata. Aparecieron exantemas graves en un 1,4% y un 0,2% de los grupos de nevirapina de liberación inmediata y nevirapina 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 nevirapina. 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 200 mg de nevirapina de liberación inmediata dos veces al día durante al menos 18 semanas fueron aleatorizados a recibir 400 mg de nevirapina de liberación prolongada una vez al día (n=295) o a mantener su tratamiento con nevirapina de liberación inmediata (n=148). En este estudio, no se observó ningún caso de exantema de Grado 3 ó 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 GPT, GOT, 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 mortal). El mejor indicio de un acontecimiento hepático grave fue una elevación de las pruebas de función hepática basales. Las primeras 18 semanas de tratamiento constituyen un 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 200 mg de nevirapina de liberación inmediata una vez al día durante 14 días y después fueron aleatorizados a recibir 200 mg de nevirapina de liberación inmediata dos veces al día o 400 mg de nevirapina 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 nevirapina 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 nevirapina de liberación inmediata y de un 1,6% en el grupo de nevirapina 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 ó 4 en ningún grupo de tratamiento.

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se conoce un antídoto para la sobredosis de nevirapina. Se han descrito casos de sobredosis con nevirapina 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, infiltrados 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

Nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 (INNTI). Nevirapina es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1 pero no tiene un efecto inhibitorio biológicamente significativo sobre la transcriptasa inversa del 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 CE_{50} (concentración inhibitoria del 50%) de 63 nM frente a un conjunto de aislados de VIH-1 del grupo M de los subtipos A, B, C, D, F, G y H y formas recombinantes circulantes (en inglés, CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF replicadas en células renales embrionarias de la línea 293. En un grupo de 2.923 aislados clínicos de VIH-1, mayoritariamente

del subtipo B, el valor medio de CE_{50} fue de 90 nM. Se obtienen valores de EC_{50} similares al medir la actividad antivírica de nevirapina en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos o líneas de células linfoblastoides. En cultivos celulares, nevirapina no tiene actividad antivírica frente a cepas del grupo O de VIH-1 y VIH-2.

Nevirapina en combinación con efavirenz mostró *in vitro* una fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 (ver sección 4.5) y aditiva al antagonismo del inhibidor de proteasa ritonavir o el inhibidor de fusión enfuvirtida. Nevirapina mostró una actividad anti VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los nucleósidos de transcriptasa inversa (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 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 nevirapina de liberación inmediata dos veces al día o nevirapina de liberación prolongada una vez al día en combinación con tenofovir y emtricitabina mostraron que los aislados de 50 pacientes contenían mutaciones relacionadas con resistencia esperadas 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 Y188C). 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 nevirapina de liberación prolongada y un paciente con Y188N en el grupo de nevirapina de liberación inmediata; la resistencia a nevirapina se confirmó por fenotipo.

Resistencia cruzada

En estudios *in vitro*, se ha observado una rápida aparición de aislados 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

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

Ensayos clínicos con comprimidos de liberación prolongada

La eficacia clínica de nevirapina de liberación prolongada se basa en datos de 48 semanas de un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y doble enmascaramiento (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 nevirapina comprimidos de liberación inmediata administrado dos veces al día a nevirapina 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 200 mg de nevirapina de liberación inmediata una vez al día durante 14 días y después fueron aleatorizados a recibir nevirapina 200 mg de liberación inmediata dos veces al día o 400 mg de nevirapina 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 del 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

| | Nevirapina de liberación inmediata n=508* | Nevirapina de 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 del VIH-1 (log₁₀ copias/ml) | | |
| - Media (DE) | 4,7 (0,6) | 4,7 (0,7) |
| - ≤100.000 | 66% | 67% |
| - >100.000 | 34% | 33% |
| Recuento de CD4 basal (células/mm³) | | |
| - Media (DE) | 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 e isleños hawaianos/del Pacífico.

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

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

| | Nevirapina de liberación inmediata n=506 | Nevirapina de liberación prolongada n=505 |
|---|---|--|
| Paciente que responde al tratamiento virológico (ARN del 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 nevirapina de liberación inmediata y nevirapina de liberación prolongada, respectivamente.

La tabla 3 muestra los resultados a las 48 semanas en el estudio 1100.1486 (después de la aleatorización) 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 % (IC del 95%) |
|---|--|--|---|
| | Nevirapina de liberación inmediata | Nevirapina de 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

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

* El cambio porcentual es la mediana de los cambios intrapaciente respecto al valor inicial para pacientes con tanto el valor inicial como 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 nevirapina de liberación inmediata a nevirapina de liberación prolongada

TRANxITION (estudio 1100.1526) es un estudio de Fase 3 para evaluar la seguridad y la actividad antiviral en pacientes que pasan de nevirapina de liberación inmediata a nevirapina de liberación prolongada. En este estudio abierto, 443 pacientes ya en tratamiento antiviral con 200 mg de nevirapina de liberación inmediata dos veces al día con un ARN del VIH-1 <50 copias/ml fueron aleatorizados a 400 mg de nevirapina de liberación prolongada una vez al día o a 200 mg de nevirapina 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 nevirapina 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 recibieron 200 mg de nevirapina de liberación inmediata dos veces al día o 400 mg de nevirapina de liberación prolongada una vez al día, respectivamente, siguieron teniendo un ARN del 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 nevirapina en un estudio de dosis única (estudio 1100.1485) de nevirapina de liberación prolongada en 17 voluntarios sanos. La biodisponibilidad relativa de nevirapina

cuando se administró en forma de un comprimido de nevirapina de 400 mg de liberación prolongada en comparación con dos comprimidos de nevirapina de 200 mg de liberación inmediata fue de aproximadamente un 75%. La concentración plasmática máxima media de nevirapina fue de 2.060 ng/ml determinada, de media, 24,5 horas después de la administración de 400 mg de nevirapina comprimidos de liberación prolongada.

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

Cuando nevirapina de liberación prolongada se administró con una comida rica en grasas, el $AUC_{0-24,ss}$ y la $C_{min,ss}$ de nevirapina fueron aproximadamente un 94% y un 98%, respectivamente, del $AUC_{0-24,ss}$ y la $C_{min,ss}$ determinadas cuando se administró a los pacientes nevirapina comprimidos de liberación inmediata. La diferencia observada en la farmacocinética de nevirapina cuando nevirapina comprimidos de liberación prolongada se administra en ayunas o con alimentos no se considera clínicamente relevante. Nevirapina 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. De acuerdo con los datos disponibles hasta el momento, no se ha visto que esto afecte a la respuesta terapéutica. Si los pacientes notifican este hecho, se debe reasegurar que no hay impacto en la respuesta terapéutica.

Distribución

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 nevirapina fue de $1,21 \pm 0,09$ l/kg, sugiriendo una amplia distribución en el ser humano. Nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se detecta en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 60% en el intervalo de concentración en plasma de 1-10 μ /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 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 nevirapina es mediado esencialmente por isozimas de 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 a través del citocromo P450, la glucuronoconjugación 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.

Nevirapina ha demostrado ser un inductor de enzimas metabólicas del citocromo P450 hepático. La farmacocinética de la autoinducción se caracteriza por un aumento de aproximadamente 1,5 a 2 veces del aclaramiento oral aparente de 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 semivida de la fase terminal de 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 ($50 \leq Cl_{cr} < 80$ ml/min), moderada ($30 \leq Cl_{cr} < 50$ ml/min) o grave ($Cl_{cr} < 30$ ml/min), fallo renal o enfermedad renal en estadio terminal que requiere diálisis, y 8 pacientes con función renal normal ($Cl_{cr} > 80$ ml/min). El fallo renal (leve, moderado y grave) no produce un cambio significativo en la farmacocinética de nevirapina. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que requerían diálisis mostraron una reducción del 43,5% en el AUC de nevirapina después de un periodo de exposición de una semana. Hubo también acumulación de hidroximetabolitos de nevirapina en plasma. Los resultados sugieren que el tratamiento suplementario 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 $Cl_{cr} \geq 20$ 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 nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata que represente un 50% de la dosis diaria recomendada de nevirapina suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata, lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre el aclaramiento de nevirapina. Nevirapina comprimidos de liberación prolongada no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y se debe utilizar nevirapina 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 nevirapina 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 valle de nevirapina por encima de 9.000 ng/ml (2 veces la concentración valle habitual). En los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse cuidadosamente los signos de intoxicación inducida por medicamentos.

En un estudio farmacocinético de dosis única de 200 mg de nevirapina comprimidos de liberación inmediata, en pacientes VIH negativos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase A, n=6; Child-Pugh clase B, n=4), se observó un aumento significativo del AUC de nevirapina en un paciente con Child-Pugh clase B con ascitis, 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). Nevirapina comprimidos de liberación prolongada no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática y se debe utilizar nevirapina de liberación inmediata.

Género

En el estudio multinacional 2NN con nevirapina de liberación inmediata, se realizó un subestudio farmacocinético en una población de 1.077 pacientes de los cuales 391 eran mujeres. En las mujeres se observó un aclaramiento de nevirapina un 13,8% inferior al observado en los hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el Índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal.

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

Pacientes de edad avanzada

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). 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 valle un 30% más alta, aproximadamente, que los pacientes caucásicos (250-325 pacientes/grupo) en ambos grupos de tratamiento con nevirapina de liberación inmediata y nevirapina 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 cada día) produjo concentraciones medias geométricas o concentraciones valle medias de nevirapina de 4-6 µ/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 (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 nevirapina de liberación prolongada. Ochenta y cinco pacientes (de 3 a <18 años) recibieron una dosis de nevirapina de liberación inmediata ajustada a su peso o superficie corporal durante un mínimo de 18 semanas y después se pasaron a nevirapina de liberación prolongada (2 × 100 mg, 3 × 100 mg o 1 × 400 mg una vez al día) en combinación con otros antirretrovirales durante 10 días. Los ratios observados de la media geométrica de nevirapina de liberación prolongada a nevirapina de liberación inmediata fueron de ~90% para la $C_{\min,ss}$ y el AUC_{ss} , con unos intervalos de confianza del 90% dentro del 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 valle en estado estacionario previas a la administración de nevirapina 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 nevirapina 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 nevirapina 50 mg y 100 mg mostraron características de liberación extendida en lo que refiere a absorción prolongada y concentraciones máximas más bajas, parecidas a las encontradas cuando se comparó un comprimido de liberación prolongada de 400 mg con un comprimido de liberación inmediata de nevirapina de 200 mg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (4000 mPas, grado para liberación controlada)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Sílice coloidal anhidra
Fumarato de estearilo y sodio

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

Nevirapina Aurovitas comprimidos de liberación prolongada está disponible en envases blíster de PVC transparente-Aluminio.

Tamaños de envase:

Blíster: 10, 30, 50, 60 y 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85.896

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

Fecha de la primera autorización: abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

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