

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	NEVIRAPINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un blíster de PVC/AL con 10 tabletas. Estuche por un frasco de PEAD con 30, 40 ó 60 tabletas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC. Planta NOVATEC.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-15-162-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de noviembre de 2015
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Nevirapina	200,0 mg
Lactosa monohidratada	112,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C.

### Indicaciones terapéuticas.

Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con infección progresiva o avanzada en combinación con al menos otros dos medicamentos antirretrovirales.

Prevención de la transmisión del VIH de la madre al niño en gestantes que no se encuentran ingiriendo terapia antirretroviral al momento del parto.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la nevirapina.

Lactancia materna está contraindicada en madres VIH positivas por el riesgo de transmisión de la enfermedad al neonato.

Daño hepático: no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa o con niveles pretratamiento de tgo y/o tgp mayores 5 veces a los límites superiores normales, hasta que dichos parámetros se estabilicen.

No debe emplearse en la profilaxis posexposición.

Este producto contiene lactosa, por lo que está contraindicado en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de la glucosa y de la galactosa o déficit de lactasa.

### **Precauciones:**

Por su contenido de lactosa, usar con precaución en pacientes diabéticos e: categoría de riesgo: c. Daño hepático: utilizarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pacientes con hepatitis crónica B o C

Conteo de CD4 alto y mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos hepáticos.

Se debe monitorizar la función hepática previo al tratamiento, después, cada 2 semanas durante dos meses, luego mensualmente y más tarde regularmente. La hepatotoxicidad aparece con más frecuencia en las primeras seis semanas de tratamiento. Descontinuar permanentemente el tratamiento si se observan alteraciones de las pruebas de función hepática acompañadas de reacciones de hipersensibilidad (rash, fiebre, hepatitis, daño renal, hepatitis, linfadenopatías, eosinofilia, granulocitopenia), suspender si se observan alteraciones graves de las pruebas de función hepática, aunque no se asocien a reacciones de hipersensibilidad y se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que presenten alteraciones ligeras o moderadas de las pruebas de función hepática sin reacciones de hipersensibilidad.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso.**

Sustancia de uso delicado que sólo debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica.

Debe administrarse siempre en combinación con dos inhibidores nucleósidos o con un inhibidor de proteasa más un inhibidor nucleósido, observándose una respuesta más duradera en pacientes que no han recibido terapia antirretroviral previa.

Realizar pruebas de funcionamiento hepático cada tres meses.

### **Efectos indeseables.**

Frecuentes: el efecto secundario más claramente asociado con el uso de nevirapina es la presentación de rash maculopapular y eritematoso, con o sin prurito, que se localiza difusamente, sobre todo en el tronco, cara y extremidades y que suele aparecer sobre todo durante las 6 primeras semanas de tratamiento, además, puede observarse náuseas, cefalea y hepatitis (efecto secundario más grave que puede llegar a ser mortal el riesgo de padecerlo, es mayor en las primeras seis semanas de tratamiento).

Ocasionalmente: vómitos, dolor abdominal, fatiga, fiebre, diarreas, angioedema, reacciones de hipersensibilidad (ver en precauciones), artralgia, anemia y granulocitopenia (más frecuente en niños).

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, que puede evolucionar de forma fatal, necrólisis tóxica epidérmica y reacciones neuropsiquiátricas.

### **Posología y modo de administración.**

Adultos:

200 mg diarios durante los primeros 14 días, si no aparece rash, 200 mg dos veces al día. Se aconseja el mismo esquema de comienzo cuando el paciente haya dejado la toma del medicamento durante más de 7 días.

Niños:

De 2 meses a 8 años 4 mg/kg una vez al día durante los primeros 14 días, si no aparece rash, pasar a una dosis de 7 mg/kg 2 veces al día. En niños de 8 a 16 años, que pesen menos de 50 kg, se recomienda una dosis de 4 mg/kg durante los primeros 14 días para continuar, si no aparece rash, con una dosis de 4 mg/kg 2 veces al día. En ningún caso la dosis total debe pasar de los 400 mg al día.

Niños con peso mayor de 50 kg: administrar la dosis del adulto.

Prevención de transmisión de VIH de la madre al niño: gestantes en trabajo de parto, dosis única de 200 mg oral (tan pronto como se haya instalado el trabajo de parto) seguida por una dosis al recién nacido de 2 mg/kg v.o en las primeras 72 horas posteriores al momento del nacimiento. Si la madre recibió la dosificación tan solo 2 horas antes del nacimiento, el recién nacido debe recibir la dosificación de 2 mg/kg v.o inmediatamente después del nacimiento y la segunda dosis de 2 mg/kg dentro de las 24 a 72 horas siguientes a la primera dosificación.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Ketoconazol: disminuye sus concentraciones plasmáticas (evitar el uso concomitante).

Rifampicina: reduce las concentraciones plasmáticas de nevirapine (evitar el uso concomitante).

Warfarina: puede incrementar o disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Metadona: disminuye sus concentraciones plasmáticas.

Estrógenos y progestágenos: acelera su metabolismo, disminuyendo su efecto anticonceptivo.

Saquinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir: disminuye sus concentraciones plasmáticas (evitar el uso concomitante).

Nelfinavir: aumenta sus concentraciones plasmáticas.

#### **Uso en 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.

Embarazo

Los datos actualmente disponibles en mujeres embarazadas indican que no hay toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. Hasta la fecha no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. En estudios sobre la reproducción realizados en conejos y ratas en estado de gestación no se detectó teratogenicidad observable. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe tenerse precaución cuando se prescriba nevirapina a mujeres embarazadas. 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/mm<sup>3</sup> con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml). 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/mm<sup>3</sup> sea también aplicable a mujeres embarazadas. Todos estos estudios aleatorizados relacionados con este asunto específicamente, excluyeron específicamente mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas estuvieron poco representadas en estudios de cohortes y en metaanálisis.

Lactancia

La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y aparece en la leche materna.

Se recomienda que madres con infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH y que interrumpan la lactancia si reciben tratamiento con nevirapina.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

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.

## **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, infiltraciones pulmonares, exantema, vértigo, vómitos, aumento de las transaminasas y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron al interrumpir la administración de nevirapina.

### **Población pediátrica**

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

## **Propiedades farmacodinámicas.**

ATC; J05AG01.

Grupo farmacoterapéutico: J – Antifecciosos para uso sistémico, J05 – Antivirales de uso sistémico, J05A Antivirales de acción directa, J05AG - Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

Estructuralmente se considera una dipiridodiazepinona.

La Nevirapina es el inhibidor más potente de la enzima transcriptasa reversa. Logra una mayor reducción de la carga viral comparativamente con los inhibidores nucleósidos. Se alcanzan y mantienen significativas reducciones de la carga viral desde las primeras tomas.

Mecanismo de acción: La Nevirapina es un inhibidor selectivo no nucleósido de la Transcriptasa Reversa con actividad frente al HIV- 1 (INNTR). Se une directamente a ésta y bloquea las actividades de las polimerasas RNA dependiente y DNA dependiente, ocasionando una ruptura del sitio catalítico de la enzima.

In Vitro, nevirapina inhibe selectivamente al VIH-1 (pero no al VIH-2 no otros retrovirus) de manera no competitiva; es inactivo frente a otras polimerasas de ADN humano, por lo que, in Vitro, presenta escasa toxicidad celular y actúa de un modo sinérgico con los NRTI. En cultivos celulares nevirapina tiene actividad entre aditiva y sinérgica con AZT, ddl, dt4, 3TC, saquinavir e indinavir.

Resistencia: La resistencia a Nevirapina puede ocurrir rápidamente cuando se usa como monoterapia; se han observado casos en la primera semana de tratamiento. Sin embargo, a pesar de la presencia de VIH resistente a nevirapina algunos pacientes mantenían la reducción de los niveles plasmáticos del ARN del VIH.

El desarrollo de resistencia a nevirapina puede atenuarse cuando la triple terapia (AZT+ddl + nevirapina) se da a pacientes que no han sido previamente tratados.

El análisis genotípico revela que las mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa en los codones 181 y/o 106 confieren resistencia de alto nivel a nevirapina. También se han visto mutaciones en codones 103, 108, 188 y 190 (K103N, Y181C/I, A98G, L100I, V106A, V108I, Y188C, G190A).

La resistencia cruzada es probable entre nevirapina y otros NNRTI (delavirdina, ateveridina, efavirenz); es posible entre nevirapina y los NRTI, pero no se ha informado, y es improbable entre nevirapina y los inhibidores de la proteasa porque las drogas trabajan sobre enzimas diferentes.

## **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción: la nevirapina se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral (>90%) en adultos sanos y en adultos con infección por el VIH-1. Su biodisponibilidad absoluta después de la administración de una dosis única de 50 mg es de  $93 \pm 9\%$ . La absorción de Nevirapine no se ve afectada por la ingesta de alimentos, por antiácidos o por medicamentos formulados a base de algún agente alcalinizante.

Concentraciones plasmáticas: se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de  $2\pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  ( $7.5$   $\mu\text{g}$ ) a las 4 horas de la administración de una dosis única de 200 mg por vía oral. Tras la administración de dosis repetidas de 200-400 mg/día, las concentraciones máximas aumentan en forma lineal. Con una dosis de 400 mg/día se logran concentraciones mínimas en estado estable de  $4.5\pm 1.9$   $\mu\text{g/ml}$  ( $17\pm 7$   $\mu\text{M}$ ).

Distribución: es altamente lipofílica y se encuentra no ionizada en la circulación a pH fisiológico. Atraviesa la circulación placentaria y se excreta a través de la leche.

Unión a proteínas plasmáticas: aproximadamente en un 60 % con un rango de 1-10  $\mu\text{g/mL}$ .

Las concentraciones en el LCR corresponden a un  $45\pm 5$  % de las concentraciones plasmáticas, con un radio aproximadamente igual a la fracción no unida con las proteínas plasmáticas.

Volumen aparente de distribución:  $1,21\pm 0.09$  L/kg, lo que sugiere una amplia distribución.

Biotransformación: Nevirapina es biotransformado extensamente mediante un metabolismo oxidativo por el Citocromo P450 de la familia CYP3A que da lugar a la formación de varios metabolitos hidroxilados; otras isozimas también pueden desempeñar un papel secundario en este proceso.

Eliminación: El  $91,4\pm 10,5$  % de una dosis de 200 mg administrada dos veces al día, se recupera en la orina que es la vía de eliminación principal, en forma de metabolitos glucuronados; a través de las heces la cantidad recuperada es de  $10,1\pm 1,5$  %. Sólo una pequeña fracción ( $<3$  %) de una dosis del medicamento corresponde al fármaco inalterado, por lo que la eliminación renal desempeña un papel mínimo en la eliminación del fármaco bajo esta forma.

La Nevirapina actúa como inductor enzimático del sistema hepático del citocromo P450. La farmacocinética por la autoinducción metabólica se caracteriza por un aumento de 1,5 a 2 veces del aclaramiento aparente para la vía oral, conforme al tratamiento continúa a base de una administración al día durante dos a cuatro semanas a la dosis de 200-400 mg/día. Esta autoinducción también da lugar a una disminución consecuente en la vida media de eliminación terminal en el plasma, desde aproximadamente 45 horas (dosis única) hasta aproximadamente 25-30 horas con la administración de dosis repetidas de 200- 400 mg por día.

Tiempo de vida media: 25 a 30 h, después de sufrir un proceso de autoinducción.

En relación con el sexo o la raza no existen diferencias de importancia en lo concerniente a las concentraciones plasmáticas o a la eliminación del fármaco. Se metaboliza más rápidamente en los pacientes pediátricos que en los adultos.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2020.