

NERAPIN® 200

NEVIRAPINA 200 mg

COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

ADVERTENCIAS

La Nevirapina está indicada para su uso en combinación con análogos nucleosídicos para el tratamiento de adultos infectados con HIV-1, que experimentaron un deterioro inmunológico y/o clínico. Esta indicación se basa en el análisis de cambios en los puntos finales sustitutos en estudios de hasta 48 semanas de duración. Hasta el momento, no hay resultados de protocolos clínicos controlados que evalúen el efecto de la Nevirapina con análogos nucleosídicos sobre la progresión clínica de la infección con HIV-1, tales como la incidencia de infecciones oportunistas o la sobrevida. La duración del beneficio del tratamiento antirretroviral puede ser limitada. Deberá considerarse la modificación de las terapias antirretrovirales siempre que la progresión de la enfermedad suceda mientras el paciente está recibiendo este medicamento. Los virus resistentes emergen rápida y uniformemente cuando se administra la Nevirapina como monoterapia. Por lo tanto, este medicamento siempre debe administrarse en combinación con al menos un agente antirretroviral adicional. La Nevirapina ha sido asociada con una severa erupción, que en algunos casos ha llegado a ser una amenaza vital. Cuando sucede esta severa erupción, deberá interrumpirse la administración de este medicamento.

COMPOSICION:

NERAPIN® 200

Cada comprimido contiene:
Nevirapina 200 mg
Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Polivinilpirrolidona, Almidón Glicolato de sodio, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearato de Magnesio c.s.

CODIGO ATC: J05A601

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral. Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa, con actividad en contra del HIV-1, derivado de la dipiridodiazepinona.

INDICACIONES

La Nevirapina, combinada con análogos nucleosídicos, está indicada para el tratamiento de adultos infectados por HIV-1 que muestran un deterioro clínico y/o inmunológico. La duración del beneficio del tratamiento antirretroviral puede ser limitada. Deberán considerarse las modificaciones de la terapia antirretroviral si se observa progresión de la enfermedad mientras los pacientes están recibiendo este medicamento.

ACCION FARMACOLOGICA

Absorción y Biodisponibilidad en adultos: La Nevirapina se absorbe rápidamente (> 90%) después de la administración oral, en voluntarios sanos y en adultos infectados con HIV-1. La biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos después de una dosis única fue $93 \pm 9\%$ (media \pm SD) para un comprimido de 50 mg y $91 \pm 8\%$ para la solución oral. Los picos de concentración plasmática de Nevirapina de $2 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ ($7,5$ μM) se obtuvieron alrededor de 4 horas después de una dosis única de 200 mg. Después de múltiples dosis, las concentraciones pico de Nevirapina parecieron aumentar linealmente en el rango de dosis de entre 200 a 400 mg/día. Las concentraciones de Nevirapina más bajas en el estado estacionario de $4,5 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$ (17 ± 7 μM), (n = 242) se alcanzaron con 400 mg/día.

Distribución: La Nevirapina es altamente lipofílica y esencialmente no se ioniza a nivel del pH fisiológico. Después de la administración por vía IV a adultos sanos, el volumen aparente de distribución de Nevirapina fue $1,21 \pm 0,09$ l/kg, sugiriéndose así que la Nevirapina se distribuye ampliamente en seres humanos. La Nevirapina atraviesa rápidamente la placenta y se la encuentra en la leche humana. La Nevirapina se encuentra unida aproximadamente en un 60% a las proteínas plasmáticas, en un rango de concentración de 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones de Nevirapina en el líquido cefalorraquídeo humano (n = 6) fueron del 45% ($\pm 5\%$) de las concentraciones en plasma; esta relación es aproximadamente igual a la fracción no vinculada a la proteína plasmática.

Metabolismo/Eliminación: Estudios *in vivo* en seres humanos y estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que la Nevirapina es biotransformada en gran medida a través del metabolismo del citocromo P450 (oxidativo), a numerosos metabolitos hidroxilados. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos sugieren que el metabolismo oxidativo de la Nevirapina está mediado principalmente por isozimas del citocromo P450 de la familia CYP3A, aunque otros isozimas pueden jugar un papel secundario. En un estudio de balance de masa/excreción, en 8 voluntarios hombres sanos, con un régimen de dosificación para lograr el estado estacionario de 200 mg de Nevirapina administrados dos veces por día, seguido de una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-Nevirapina, se recuperó aproximadamente $91,4 \pm 10,5\%$ de la dosis de droga marcada, siendo la orina ($81,3 \pm 11,1\%$) la vía primaria de excreción comparada con la vía fecal ($10,1 \pm 1,5\%$). Más del 80% de la droga marcada en la orina estaba compuesta por conjugados glucurónicos de metabolitos hidroxilados. Así, el metabolismo del citocromo P450, la conjugación glucurónica y la excreción urinaria de metabolitos glucuronizados, representa la vía principal de biotransformación y eliminación de la Nevirapina en seres humanos. Sólo una pequeña fracción (< 5%) de la droga marcada eliminada en orina (que representa < 3% de la dosis total), estaba constituida por compuestos inalterados; por lo tanto, la excreción renal juega un papel menor en la eliminación del compuesto inalterado. La Nevirapina ha demostrado ser un inductor de las enzimas metabólicas del citocromo P450. La farmacocinética de la autoinducción se caracteriza por un incremento de 1,5 a 2 veces en el clearance oral aparente de la Nevirapina a medida que el tratamiento avanza de una única dosis a dos o cuatro semanas de dosificación con 200-400 mg/día. La autoinducción también resulta en la correspondiente disminución en la vida media terminal de la Nevirapina en plasma, de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de una dosis múltiple con 200-400 mg/día.

Disfunción renal/hepática: No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con disfunción renal ni hepática.

Sexo: En un estudio de Fase I con voluntarios sanos (15 mujeres, 15 hombres), el volumen aparente de distribución de la Nevirapina ajustado al peso fue mayor en las mujeres (1,54

l/kg) comparado con los hombres (1,38 l/kg), sugiriendo así que la Nevirapina se distribuyó más ampliamente en las mujeres. Sin embargo, esta diferencia fue compensada por una vida media terminal ligeramente más corta en las mujeres, resultando así una diferencia poco significativa de sexos en el clearance oral de Nevirapina o las concentraciones de plasma después de la administración ya sea de dosis únicas o de dosis múltiples.

Raza: Una evaluación de las concentraciones plasmáticas de Nevirapina con datos seleccionados de diversos protocolos clínicos sobre pacientes infectados con HIV-1 (27 negros, 24 hispanicos, 189 caucásicos), no reveló marcadas diferencias en las concentraciones más bajas del estado estacionario de la Nevirapina (media $C_{\text{min}}C_{\text{g}} = 4,7$ $\mu\text{g/ml}$ negros, 3,8 $\mu\text{g/ml}$ hispanicos, 4,3 $\mu\text{g/ml}$ caucásicos), con un tratamiento prolongado con Nevirapina a 400 mg/día. Sin embargo, la farmacocinética de la Nevirapina no fue evaluada específicamente en cuanto a efectos de la etnia.

Edad: La farmacocinética de Nevirapina en adultos infectados de HIV-1 no parece cambiar con la edad (rango 18-68 años); sin embargo, la Nevirapina no fue ampliamente evaluada en pacientes más allá de la edad de 55 años. La Nevirapina se metaboliza más rápidamente en pacientes pediátricos que en adultos.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis recomendada para Nevirapina es de un comprimido de 200 mg diario durante los primeros 14 días (debe utilizarse este período introductorio ya que se ha comprobado que disminuye la ocurrencia de prurito), seguido de un comprimido de 200 mg dos veces por día, en combinación con análogos nucleosídicos antirretrovirales.

Monitoreo de pacientes: Análisis clínicos de laboratorio, que incluyen evaluación de funciones hepáticas, deben realizarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos apropiados durante el mismo.

Ajuste de la dosis: Deberá interrumpirse la administración si se observa que los pacientes experimentan picazón severa. No deberá aumentarse la dosis a los pacientes que experimenten prurito durante el período introductorio de 14 días con 200 mg/día, hasta que no se resuelva este problema. La administración deberá interrumpirse en los pacientes que experimenten anomalías moderadas o severas de la función hepática (excluyendo GGT), hasta que los análisis de esta función vuelvan a su línea basal. Luego podrá recomenzarse la administración de Nevirapina con la mitad de la dosis previa. Deberá interrumpirse en forma permanente la administración si las anomalías moderadas o severas de la función hepática fueran recurrentes. Los pacientes que interrumpen el tratamiento durante más de 7 días deberían recomenzar con la dosificación recomendada, utilizando un comprimido de 200 mg diario durante los primeros 14 días (período introductorio) seguido de un comprimido de 200 mg dos veces por día. No hay datos para recomendar una dosificación en pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal, o diálisis.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de los componentes contenidos en el comprimido.

ADVERTENCIAS

Se han reportado reacciones dermatológicas severas y peligrosas para la vida, incluyendo el síndrome Stevens-Johnson. Deberá interrumpirse la administración en aquellos pacientes que desarrollen una erupción severa o erupción acompañada de síntomas tales como fiebre, lesiones en la boca, ampollas, conjuntivitis, hinchazón, dolores musculares o articulares, o malestar general.

PRECAUCIONES

Generalidades: Cuando se administra este medicamento como parte de un régimen de tratamiento antirretroviral, deberá consultarse la información completa del producto para cada componente terapéutico, antes de comenzar el tratamiento. Si bien la Nevirapina se metaboliza ampliamente en el hígado, y los metabolitos de la Nevirapina se eliminan ampliamente por vía renal, la farmacocinética de la Nevirapina no ha sido evaluada en pacientes con disfunciones ya sean hepáticas o renales. Por lo tanto, este medicamento deberá utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Se han reportado pruebas anormales de la función hepática con Nevirapina, algunas de ellas durante las primeras semanas de tratamiento, incluyendo casos de hepatitis. La administración de este medicamento deberá interrumpirse en pacientes que experimenten alteraciones moderadas o severas de la función hepática, hasta que los valores vuelvan a la línea basal. El tratamiento deberá interrumpirse en forma permanente si las alteraciones de la función hepática son recurrentes después de la administración de la droga.

Interacciones medicamentosas: A pesar de que no se ha realizado estudios clínicos, la inducción de CYP3A por la Nevirapina puede dar como resultado concentraciones plasmá-

ticas menores de otras drogas administradas en forma concomitante que son ampliamente metabolizadas por CYP3A. Así, si un paciente fue estabilizado en un régimen de dosificación para una droga metabolizada por CYP3A, y comienza el tratamiento, podrá ser necesario realizar un ajuste de la dosificación.

***Rifampicina / Rifabutina:** No hay datos suficientes para evaluar si hace falta realizar ajuste de dosificación cuando se coadministran Nevirapina y Rifampicina o Rifabutina. Por eso, estas drogas sólo deben usarse en combinación si está claramente indicado, y realizando además un cuidadoso monitoreo.

***Inhibidores de proteasa:** La Nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de proteasa. Por lo tanto, y hasta que se disponga de datos clínicos para evaluar la necesidad del ajuste de las dosis, estas drogas no deben ser administradas en forma concomitante con este medicamento.

***Anticonceptivos orales:** No existen datos clínicos sobre los efectos de la Nevirapina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales. La Nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales (y también de otros anticonceptivos hormonales); por lo tanto, estas drogas no deberían administrarse en forma concomitante con este medicamento.

Carcinogénesis, Mutagénesis, daño a la fertilidad: Los estudios de carcinogénesis a largo plazo de la Nevirapina en animales, actualmente están en progreso. En ensayos de toxicología genética, la Nevirapina no mostró evidencias de actividad mutagénica o clastogénica en el marco de una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo ensayos microbiológicos para mutación genética (Ames: cepas de Salmonella y E.coli), ensayos de citogenética de células mamarias (CHO/HGPRT), ensayos citogenéticos usando una línea celular de ovario de hámster chino, y un ensayo de micronúcleo de médula de ratón luego de la administración oral. En estudios de toxicología reproductiva, la evidencia de un daño a la fertilidad se observó en ratas hembras con dosis de exposición sistémica, basada en el ABC, aproximadamente equivalente a la de una dosis clínica recomendada de Nevirapina.

Embarazo: Embarazo Categoría C: No se detectó teratogenicidad en estudios reproductivos realizados en ratas y conejas embarazadas. En ratas, se observó una disminución significativa en el peso del cuerpo fetal con dosis que originaban una exposición sistémica de aproximadamente un 50% mayor, basado en ABC, que la que se observó con la dosis clínica recomendada para seres humanos. Los niveles de dosis maternas y de desarrollo de efectos no observables, en ratas y conejos, produjeron exposiciones sistémicas aproximadamente equivalentes o un 50% más elevadas, respectivamente, de las que se observaron a la dosis humana diaria recomendada, basada en ABC. No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas. La Nevirapina debe ser usada durante el embarazo, sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Los resultados preliminares de un estudio farmacocinético en 10 mujeres embarazadas infectadas con HIV-1, a las que se les administraron dosis orales únicas de 100 ó 200 mg de Nevirapina, con un promedio de 5,8 horas de antelación al parto, indican que la Nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en la leche materna. Las madres infectadas con HIV no deberán amamantar a sus bebés para evitar el riesgo de la transmisión postnatal de HIV y deberán interrumpir la lactancia si están recibiendo Nevirapina.

Uso pediátrico: No ha podido establecerse la seguridad y eficacia de la Nevirapina en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el tratamiento con Nevirapina fueron: Prurito o picazón, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, y función hepática anormal.

La mayor toxicidad clínica es la erupción; se observa una erupción atribuible a la droga en un 17% de los pacientes que reciben regímenes de tratamiento combinado en estudios controlados en fase I/III. El 37% de los pacientes tratados con Nevirapina experimentaron erupción comparado con un 20% de los pacientes tratados en grupos de control ya sea con Zidovudina + ddI ó Zidovudina sola. Una erupción severa o peligrosa apareció en el 7,6% de los pacientes tratados con Nevirapina, en los grupos control. La erupción por lo general es leve a moderada, maculopapular eritematosa, con o sin prurito, localizada en el tronco, cara y extremidades. La mayoría de las erupciones severas ocurren durante los primeros 28 días de tratamiento; 25% de los pacientes con estas erupciones severas requirieron hospitalización; un paciente necesitó intervención quirúrgica. Todos los pacientes se recuperaron. Globalmente, un 7% de los pacientes interrumpió el tratamiento con Nevirapina debido a la erupción.

La siguiente tabla resume los valores anormales de laboratorio que se observaron en tres estudios controlados.

	Porcentaje de pacientes con marcadas anomalías de laboratorio	
	Nevirapina n = 252	Control n = 255
Hematología		
Hg disminuido (< 8,0 g/dl)	1,2%	2,0%
Plaquetas disminuidas (< 50,000/mm ³)	0,8	0,8
Neutrófilos disminuidos (< 750/mm ³)	11,1	10,2
Química sanguínea		
ALT aumentado (>250 U/l)	3,4	3,5
AST aumentado (>250 U/l)	2,0	2,4
GGT aumentado (>450 U/l)	2,4	1,2
Bilirrubina total aumentada (> 2,5 mg/dl)	0,4	1,2

Los aumentos asintomáticos en los niveles de GGT son más frecuentes en los pacientes que recibieron Nevirapina que en los controles. Como se ha informado ocasionalmente so-

bre hepatitis en pacientes tratados con Nevirapina, es necesario monitorear la función hepática.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para una sobredosis de Nevirapina. No se informó sobre toxicidades o secuelas en un paciente que ingirió 800 mg de Nevirapina en un solo día. ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/7777.

Información para pacientes: Los pacientes deben estar informados de que este medicamento no sirve para curar una infección con HIV-1, y ellos pueden seguir teniendo una enfermedad asociada con HIV-1, incluyendo infecciones oportunistas. El tratamiento con Nevirapina no ha demostrado reducir la incidencia o la frecuencia de tales enfermedades, y los pacientes deberán ser advertidos de que deberán quedar a los cuidados de un médico cuando utilicen Nevirapina. Los pacientes deberán estar informados de que los efectos a largo plazo de Nevirapina son desconocidos hasta el momento. También deberán estar informados de que el tratamiento con Nevirapina no ha demostrado reducir el riesgo de la transmisión de HIV-1 a otros a través del contacto sexual, o contaminación por la sangre. La mayoría de las erupciones asociadas con Nevirapina aparecen durante las primeras 6 semanas de comenzado el tra-

tamiento. Por eso, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para observar la aparición de una erupción durante este período. Los pacientes deberán ser instruidos sobre el hecho de que no podrán recibir dosis escalonadas si sucede cualquier erupción durante el período introductorio de 2 semanas, hasta que se resuelva la erupción. Cualquier paciente que experimente una erupción severa o una erupción acompañada por síntomas tales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hinchazón, dolores musculares o articulares, o malestar general, deberá interrumpir la medicación y consultar al médico.

Los pacientes deberán estar informados de que deben tomar Nevirapina todos los días, tal como se les prescribió. No deberán alterar la dosis sin consultar a su médico. Si se olvidó una dosis, el paciente deberá tomar la dosis siguiente lo más rápidamente posible. Sin embargo, si se saltea una dosis, el paciente no deberá duplicar la dosis siguiente. La Nevirapina puede interactuar con algunas drogas; por lo tanto los pacientes deberán estar avisados que deberán reportar a su médico el uso de cualquier otra medicación.

Las pacientes deberán estar informadas de que no deberán utilizar anticonceptivos orales u otros métodos hormonales de control de natalidad como método de anticoncepción en mujeres que toman Nevirapina.

Los pacientes deberán estar informados de que la mayor toxicidad de este medicamento es la erupción cutánea y deberán ser advertidos de que deberán notificar inmediatamente a su médico sobre la aparición de cualquier erupción.

Si usted está tomando algún medicamento, esta embarazada o amamantando, consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

CONSERVACION

En su envase original, a temperatura menor a 30°C. Mantener el envase bien cerrado.

PRESENTACION

NERAPIN® 200: en envases conteniendo 60 comprimidos.

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de Última Revisión: Septiembre de 2000.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.094.

Laboratorio **LKM S.A.**
Artilleros 2438 (C1428AUN),
Cdad. Aut. de Bs. As., Argentina
www.lkmsa.com
Dirección Técnica: Mario Malaspina, Farmacéutico
Elaborado en: Monroe 1378,
Cdad. Aut. de Bs. As., Argentina

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.