



VIRAMUNE®

(NEVIRAPINA)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos - 200mg

Suspensão oral - 10 mg/ml

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Viramune®
nevirapina

APRESENTAÇÕES

Suspensão de 10 mg/ml: embalagem com 1 frasco com 240 ml de suspensão oral acompanhado de 1 seringa dosadora e 1 adaptador.

Comprimido de 200 mg: embalagem com 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO****Suspensão**

Cada ml da suspensão oral contém 10,0 mg de nevirapina, correspondentes à 10,35 mg nevirapina hidratada.

Excipientes: carbômer, polissorbato 80, sorbitol, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio e água purificada.

Comprimido

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina.

Excipientes: celulose microcristalina lactose monoidratada, povidona amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

VIRAMUNE é indicado em associação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV-1. A resistência do vírus aparece rápida e uniformemente quando se administra VIRAMUNE como monoterapia. Portanto, VIRAMUNE deve sempre ser administrado em associação com, no mínimo, dois agentes antirretrovirais adicionais (como recomendado nas diretrizes internacionalmente reconhecidas).

VIRAMUNE é indicado na prevenção da transmissão materno-infantil do HIV-1 no caso de mulheres grávidas que não estiverem recebendo terapia antiretroviral altamente ativa (HAART- *highly active antiretroviral therapy*) durante o trabalho do parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Documentou-se em um estudo clínico uma resposta durável por no mínimo 1 ano para o tratamento com a associação tripla de nevirapina, zidovudina e didanosina, comparada com zidovudina + didanosina ou nevirapina + zidovudina ($p<0,001$), em 151 pacientes infectados por HIV-1 virgens de tratamento, com contagem de células CD4 de 200-600 células/mm³ (média 376 células/mm³) e uma concentração basal média de RNA do HIV-1 de 4,41 log₁₀ cópias/ml (25.704 cópias/ml).¹

Um outro estudo clínico comparou o tratamento constituído pela associação de VIRAMUNE + AZT + ddI com a associação de AZT + ddI em 398 pacientes infectados por HIV-1 com contagem de células CD4+ ≤ 350 células/mm³ (média de 153 células/mm³), com concentração plasmática inicial média de RNA viral de 4,59 log₁₀ cópias/ml (38.905 cópias/ml), que haviam recebido no mínimo 6 meses de tratamento prévio com inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (média 115 semanas). Na 48^a semana de tratamento observou-se um benefício significativo do tratamento constituído pela associação tripla contendo VIRAMUNE em relação à associação medicamentosa dupla, evidenciado na contagem de células CD4, em % CD4, em microcultura quantitativa de PBMC e em DNA viral plasmático ($p=0,001$).

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Observaram-se respostas favoráveis ao tratamento composto pela associação tripla contendo VIRAMUNE em todos os níveis de contagem de CD4.²

Um outro estudo clínico controlado com placebo comparou o tratamento com VIRAMUNE + AZT + ddI com AZT + ddI. Esse mesmo estudo avaliou o tratamento com AZT + ddC e AZT alternado mensalmente com ddI. O estudo foi realizado em 1.298 pacientes infectados pelo HIV-1 (idade média 37 anos, 51% caucasianos, 87% do sexo masculino) com contagem de células CD4+ ≤ 50 células/mm³ (média de 25 células/mm³). 84% dos pacientes haviam recebido tratamento prévio com inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (média de 15 meses).³

As doses dos tratamentos foram de 200 mg de VIRAMUNE uma vez ao dia por 2 semanas, seguidos por 200 mg duas vezes ao dia, ou placebo; 200 mg de AZT três vezes ao dia; 0,75 mg de ddC três vezes ao dia; 200 mg de ddI duas vezes ao dia (ou 125 mg duas vezes ao dia para pacientes pesando menos de 60 kg).

O tempo médio de progressão da doença ou morte relacionados ao HIV foi significativamente maior no grupo que recebeu o tratamento de VIRAMUNE + AZT + ddI do que no grupo AZT + ddI (82 semanas contra 62 semanas) ($p=0,002$). Durante o estudo, a taxa de mortalidade foi similar nos dois grupos. Os tempos médios de progressão da doença ou morte relacionados ao HIV foram menores para os grupos que receberam AZT + ddC (53 semanas) ou AZT e ddI alternadamente (57 semanas).

Avaliação da eficácia clínica na prevenção de transmissão materno-infantil

O estudo clínico HIVNET 012 comparou a prevenção da transmissão vertical da infecção do HIV-1 de 618 mulheres grávidas para seus recém-nascidos utilizando VIRAMUNE ou AZT.⁴

As mães receberam 200 mg de nevirapina via oral no início do trabalho de parto e os recém-nascidos receberam 2 mg/kg dentro de 72 horas após o nascimento, ou administrou-se zidovudina via oral para a mãe, 600 mg no início do trabalho de parto e 300 mg a cada 3 horas até o parto e administraram-se 4 mg/kg via oral duas vezes ao dia aos recém-nascidos durante 7 dias após o nascimento. Nenhum outro medicamento antirretroviral foi administrado.

As mães avaliadas nesse estudo possuíam idade média de 24 anos, contagem média de 448 células CD4/mcl e média dos níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 igual a 26.943 cópias/ml. 98,8% das crianças foram amamentadas e 95,6% ainda estavam sendo amamentadas nas 14^a a 16^a semanas.

O parâmetro primário de infecção por HIV baseou-se no teste PCR HIV RNA, confirmado por um segundo teste de RNA de HIV ou por cultura de HIV. A Tabela 1 apresenta as taxas de infecção confirmada por PCR e a Tabela 2 apresenta as taxas de infecção ou morte. A nevirapina reduziu praticamente à metade o risco de transmissão do HIV-1 durante as primeiras 14 a 16 semanas de vida na população sob aleitamento materno.

Tabela 1: Taxas cumulativas de infecção pelo HIV-1 por período pós-parto

Período pós-parto	zidovudina (n=308)	nevirapina (n=310)	<i>p</i>
6 ^a a 8 ^a semana	21,3%	11,9%	0,0027
14 ^a a 16 ^a semana	25,1%	13,1%	0,00063

Tabela 2: Taxas cumulativas de infecção por HIV-1 ou morte por período pós-parto

Período pós-parto	zidovudina (n=308)	nevirapina (n=310)	<i>p</i>
6 ^a a 8 ^a semana	23,1%	12,8%	0,0012
14 ^a a 16 ^a semana	27,6%	14,4%	0,00021

- Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, Wainberg MA, Smith D, Robinson P, Hall D, Myers M, Lange JMA. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA* 1998;279(12):930-937.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

2. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH, Timpone J, Myers M, Basgoz N, Niu M, Hirsch MS. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1996;124(12):1019-1030.
3. Henry K, Erice A, Tierney C et al. A randomised, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 339-349
4. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Ducar C, Deseyve M, Emel L, Mirochnick M, Fowler MG, Mofenson L, Miotti P, Dransfield K, Bray D, Mmiro F, Jackson JB. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354(9181): 795-802.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A nevirapina é um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNNS) do vírus HIV-1. A nevirapina liga-se diretamente à transcriptase reversa e bloqueia as atividades da DNA-polimerase RNA e DNA-dependente, causando a ruptura do sítio catalítico da enzima. A atividade inibitória da nevirapina não é competitiva em relação ao molde ou aos nucleosídeos trifosfatos. A transcriptase reversa do vírus HIV-2 e as DNA-polimerases eucarióticas (como as DNA-polimerases humanas alfa, beta, gama, ou delta) não são inibidas pela nevirapina.

Em estudos clínicos, associou-se VIRAMUNE com aumento do colesterol-HDL e melhora geral na proporção de colesterol-HDL, o que na população geral poderia ser associado a um menor risco cardiovascular. Entretanto, na ausência de estudos específicos com VIRAMUNE a respeito da modificação do risco cardiovascular em pacientes com infecção por HIV, se desconhece o impacto clínico destes achados. A seleção de uma medicação antirretroviral deve ser primariamente guiada pela sua eficácia antiviral.

Suscetibilidade do HIV *in vitro*

A atividade antiviral da nevirapina *in vitro* tem sido determinada em várias linhagens de células incluindo células mononucleares de sangue periférico, macrófagos derivados de monócitos e linhagem de linfoblastos. Em estudos recentes usando linfócitos sanguíneos de cordão umbilical humano e 293células de rim de embrião humano, os valores de CI50 (concentrações inibitórias de 50%) variaram de 14 a 302 nM contra isolados clínicos e laboratoriais de HIV-1.

A nevirapina demonstrou atividade antiviral *in vitro* contra isolados do grupo M HIV-1 de subtipos A, B, C, D, F, G e H e formas recombinantes circulantes (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF (valor mediano de CI50 de 63 nM). A nevirapina não teve atividade antiviral *in vitro* contra isolados do grupo O HIV-1 e HIV-2.

Em combinação com efavirenz a nevirapina demonstrou uma forte atividade antagonista anti-HIV-1 *in vitro* e foi aditiva à atividade antagonista com o inibidor de protease ritonavir ou o inibidor de fusão enfuvirtide. A nevirapina demonstrou aditiva atividade sinérgica anti-HIV-1 em combinação com os inibidores de protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir e tipranavir; e com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir e zidovudina. A atividade anti-HIV da nevirapina foi antagonizada pela droga anti-HBV adefovir e pela droga anti-HCV ribavirina *in vitro*.

Resistência

Testes *in vitro* demonstraram o crescimento de cepas de HIV com susceptibilidade reduzida (100 a 250 vezes) à nevirapina. Análises genotípicas demonstraram mutações no gene HIV-1 RT Y181C e/ou V106A dependendo da cepa de vírus e da linhagem celular utilizada. Em testes *in vitro*, o tempo de

VIRAMUNE PROFISSIONAL

aparecimento de resistência à nevirapina não se alterou quando se administrou a nevirapina em associação com vários outros ITRNNS.

Alterações genotípicas e fenotípicas em cepas isoladas de HIV-1 de pacientes tratados com VIRAMUNE comprimidos (n=24) ou VIRAMUNE comprimidos + ZDV (n=14) foram avaliadas em estudos de fase I/II por períodos de 1 a ≥ 12 semanas. Após uma semana de monoterapia de VIRAMUNE, as cepas isoladas de 3/3 dos pacientes apresentaram diminuição da susceptibilidade à nevirapina *in vitro*.

Detectou-se em alguns pacientes uma ou mais mutações na transcriptase reversa nas posições dos aminoácidos 103, 106, 108, 181, 188 e 190 em menos de 2 semanas após o início do tratamento. Na 8^a semana de monoterapia com VIRAMUNE, 100% dos pacientes testados (n=24) apresentaram cepas com a susceptibilidade *in vitro* à nevirapina diminuída em mais de 100 vezes, em comparação com as cepas iniciais, e apresentaram uma ou mais mutações na transcriptase reversa associadas à resistência à nevirapina. 19 de 24 pacientes (80%) apresentaram isolados com mutação na posição 181 independentemente da dose.

A análise genotípica de isolados de pacientes virgens em terapia antirretroviral com rebote virológico (n=71) recebendo nevirapina uma vez ao dia (n=25) ou duas vezes ao dia (n=46), em combinação com lamivudina e estavudina (estudo 2NN) por 48 semanas, demonstrou que os isolados de 8/25 e 23/46 pacientes, respectivamente, continham uma ou mais das seguintes mutações associadas à resistência ITRNNS : Y18C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistência em Prevenção de Transmissão Materno-Infantil de HIV

Detectou-se mutações relacionadas à resistência à nevirapina em 6-8 semanas administrando-se doses únicas em 21 das 111 (19%) mulheres testadas. K103N foi a mutação de resistência à nevirapina mais frequentemente observada (57%) nessas mulheres, seguida pela combinação de K103N e Y181C (19%). Não se detectou mutações de resistência à nevirapina em nenhuma das mulheres (n=11) nas quais se detectou mutações na 6^a a 8^a semanas, e que foram submetidas a novos testes no período de 12 a 24 meses após o parto.

Observou-se resistência à nevirapina em 11 dos 24 (46%) recém-nascidos infectados, sendo que a mutação Y181C foi a mais comumente detectada. Não se detectou mutações de resistência à nevirapina em nenhum dos recém-nascidos (n=7) em que se detectou mutações no período de 6 a 8 semanas, e que foram submetidos a novos testes com 12 meses de idade.

Em um estudo, mulheres que haviam recebido uma dose única de VIRAMUNE comprimidos para prevenção da transmissão materno-infantil, e que foram tratadas com VIRAMUNE comprimidos combinado com outros fármacos antirretrovirais para cuidado de sua própria saúde, 29 das 123, ou 24%, apresentaram falha virológica, e cinco (38%) de 13 mulheres com HIV-1 e resistência de base detectada ao VIRAMUNE apresentaram falha virológica.

A partir de um estudo em que crianças de mães infectadas receberam tanto placebo quanto dose única de nevirapina, 30 crianças infectadas pelo HIV, das quais 15 receberam placebo e 15 receberam nevirapina, foram posteriormente tratadas com nevirapina combinada com outros medicamentos antirretrovirais.

Após 6 meses de tratamento de nevirapina combinada com outros medicamentos antirretrovirais, ocorreu falha virológica mais significativa em crianças que tinham recebido anteriormente uma dose única de nevirapina (10 de 15) do que em crianças que receberam anteriormente placebo (1 de 15).

A combinação de outros antirretrovirais com uma dose única de nevirapina atenua o aparecimento de resistência à nevirapina.

Resistência cruzada

Observou-se *in vitro* um rápido aparecimento de cepas de HIV com resistência cruzada aos ITRNNS. Os dados sobre resistência cruzada entre a nevirapina (ITRNNS) e os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos são muito limitados. Em quatro pacientes, os isolados resistentes à ZDV testados *in vitro* mantiveram a susceptibilidade à nevirapina e em seis pacientes os isolados resistentes à nevirapina foram suscetíveis ao ZDV e ao ddI. A resistência cruzada entre a nevirapina e os inibidores da protease do vírus HIV é improvável porque as enzimas-alvo envolvidas são diferentes.

A resistência cruzada para delavirdina e efavirenz é esperada após falha virológica com nevirapina.

Dependendo dos resultados dos testes de resistência, um regime contendo etravirina pode ser utilizado posteriormente.

A nevirapina não deve ser usada como um agente único para tratar o HIV ou adicionada como um agente único a um regime ineficaz. Como ocorre com todos os outros inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa, vírus resistentes desenvolvem-se rapidamente quando a nevirapina é administrada

VIRAMUNE PROFISSIONAL

como monoterapia. A escolha dos novos agentes antirretrovirais a serem usados concomitantemente à nevirapina deve levar em consideração o potencial para resistência cruzada.

Na descontinuação de um regime antirretroviral contendo nevirapina, deve-se considerar a meia-vida longa da nevirapina; se antirretrovirais com meias-vidas menores que a da nevirapina forem descontinuados simultaneamente, as baixas concentrações plasmáticas da nevirapina sozinha podem persistir por uma semana ou mais e posteriormente pode ocorrer resistência do vírus.

Farmacocinética em pacientes adultos

A nevirapina é rapidamente absorvida (>90%) após administração oral em voluntários saudáveis e em adultos infectados com HIV-1. A biodisponibilidade absoluta em 12 adultos saudáveis após administração de uma dose única de um comprimido de 50 mg foi de $93 \pm 9\%$ (média ± desvio padrão) e $91 \pm 8\%$ após administração de uma solução oral. Os picos de concentração plasmática de nevirapina, de $2 \pm 0,4$ mcg/ml (7,5 mcM) foram atingidos 4 horas após a administração de uma dose única de 200 mg.

Após múltiplas doses, o pico de concentração de nevirapina parece aumentar de forma linear na faixa de dose situada entre 200 e 400 mg/dia. O estado de equilíbrio com concentrações de nevirapina de $4,5 \pm 1,9$ mcg/ml (17 ± 7 mcM), (n=242) foi atingido com 400 mg/dia.

A nevirapina é altamente lipofílica e é essencialmente não-ionizável em pH fisiológico. Após administração intravenosa em adultos saudáveis, o volume de distribuição aparente (Vdss) de nevirapina foi de $1,21 \pm 0,09$ L/kg, sugerindo que a nevirapina se distribui amplamente em humanos.

A nevirapina atravessa a placenta rapidamente e é encontrada no leite materno. Na faixa de concentração plasmática de 1 a 10 mcg/ml de nevirapina, cerca de 60% liga-se às proteínas plasmáticas. As concentrações de nevirapina no líquido cérebro-espinal humano (n=6) foram de 45% ($\pm 5\%$) das concentrações plasmáticas. Esta proporção é aproximadamente igual à fração não-ligada às proteínas plasmáticas.

Estudos *in vivo* em humanos e *in vitro* com microssomos de fígado humano demonstraram que a nevirapina é extensamente biotransformada em vários metabólitos hidroxilados por meio de metabolismo oxidativo via citocromo P450. Estudos *in vitro* com microssomos de fígado humano sugerem que o metabolismo oxidativo da nevirapina seja mediado primariamente pelas isoenzimas da família CYP3A do citocromo P450, embora outras isoenzimas também possam ter uma função secundária. Num estudo de equilíbrio de massa/excreção, oito homens saudáveis tiveram suas concentrações séricas dosadas no estado de equilíbrio após administração de duas doses diárias de 200 mg de nevirapina seguidas pela administração de uma dose única de 50 mg de nevirapina marcada com ^{14}C . Aproximadamente 91,4 ± 10,5% da dose marcada foi recuperada, sendo $81,3 \pm 11,1\%$ com a urina, representando a via de excreção primária, se comparado com as fezes- $10,1 \pm 1,5\%$. Mais de 80% da radioatividade na urina foi detectada em conjugados de metabólitos hidroxilados de glucuronida. Portanto, o metabolismo via citocromo P450, a conjugação com glucuronida e a excreção urinária de metabólitos glucuronidados representam a via primária de biotransformação e eliminação da nevirapina em humanos. Somente uma pequena fração (<5%) da radioatividade na urina (representando <3% da dose total) foi detectada do composto não-metabolizado; portanto, a excreção renal contribui muito pouco na eliminação do composto não-metabolizado.

Demonstrou-se que a nevirapina é um induzor das enzimas metabólicas hepáticas do citocromo P450. A farmacocinética de auto-indução foi caracterizada por um aumento aproximado de 1,5 a 2 vezes no *clearance* (depuração) aparente de nevirapina oral, comparando-se a administração de uma dose única com a administração de 200 a 400 mg/dia por duas a quatro semanas. A auto-indução também promove uma diminuição correspondente na fase terminal da meia-vida plasmática da nevirapina, de aproximadamente 45 horas (dose única) para aproximadamente 25 a 30 horas após a administração de doses múltiplas de 200 a 400 mg/dia.

Mulheres grávidas

A meia-vida de VIRAMUNE em mulheres infectadas por HIV-1 em trabalho de parto, após uma dose oral única de 200 mg é prolongada (60-70 horas); a depuração oral é altamente variável ($2,1 \pm 1,5$ l/h), compatível com o estresse fisiológico do parto. Esses resultados foram encontrados nos estudos PACTG 250 (n=17) e HIVNET 006 (n=21). A nevirapina atravessa rapidamente a placenta, de modo que a administração de dose de 200 mg resultou em concentrações superiores a 100 ng/ml no cordão e a proporção entre o sangue do cordão e sangue materno foi de $0,84 \pm 0,19$ (n=36; variação de 0,37 a 1,22).

Gênero

VIRAMUNE PROFISSIONAL

No estudo multinacional 2NN, um sub-estudo farmacocinético populacional de 1077 pacientes foi desenvolvido e incluiu 391 mulheres. As mulheres apresentaram uma depuração de nevirapina 13,8% menor do que o apresentado pelos homens. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante. O efeito do gênero não pode ser explicado pelo tamanho do corpo uma vez que nem o peso corporal nem o índice de Massa Corpórea (IMC) tiveram influência na depuração de nevirapina.

A farmacocinética da nevirapina em adultos infectados por HIV-1 aparentemente não se altera com a idade (faixa de 18 a 68 anos) ou a raça. Esta informação é baseada na avaliação dos dados acumulados a partir de vários estudos clínicos.

Disfunção renal

A farmacocinética de uma dose única de VIRAMUNE comprimidos foi avaliada em 23 indivíduos portadores de insuficiência renal leve ($50 \text{ ml/min} \leq \text{clearance de creatinina} < 80 \text{ ml/min}$), moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{clearance de creatinina} < 50 \text{ ml/min}$) ou grave ($\text{clearance de creatinina} < 30 \text{ ml/min}$) ou insuficiência renal terminal ou dialítica e em 8 indivíduos portadores de função renal normal ($\text{clearance de creatinina} > 80 \text{ ml/min}$). A deficiência renal (leve, moderada e grave) não promoveu nenhuma alteração significativa na farmacocinética de nevirapina. Entretanto, indivíduos portadores de doença renal terminal dialítica apresentaram uma redução de 43,5% na AUC de VIRAMUNE durante o período de exposição de uma semana. Houve também acúmulo de hidroximetabolitos de nevirapina no plasma. Esses resultados sugerem que a suplementação com uma dose adicional de 200 mg de VIRAMUNE comprimidos após cada diálise compensaria os efeitos da diálise na depuração de nevirapina. Por outro lado, pacientes com depuração de creatinina $\geq 20 \text{ ml/min}$ não necessitam de ajustes na dose de VIRAMUNE.

Lesão hepática

Foi conduzido um estudo no estado de equilíbrio comparando 46 pacientes com fibrose hepática:

leve	(n=17: Escore de <i>Ishak</i> 1-2),
moderada	(n=20: Escore de <i>Ishak</i> 3-4),
ou grave	(n=9: Escore de <i>Ishak</i> 5-6, <i>Child-Pugh</i> A em 8 pontos, para escore 1 de <i>Child-Pugh</i> não aplicável)

Os pacientes estudados receberam terapia antirretroviral contendo VIRAMUNE comprimidos 200 mg duas vezes ao dia por no mínimo, 6 semanas antes da amostragem farmacocinética, com uma terapia de duração mediana de 3,4 anos. Neste estudo, a disposição farmacocinética de doses múltiplas de nevirapina e os 5 metabólitos oxidativos não foram alterados. Entretanto, aproximadamente 15% destes pacientes com fibrose hepática tiveram concentrações-vale de nevirapina acima de 9000 ng/ml (2 vezes a média usual de concentração-vale). Pacientes com lesão hepática devem ser cuidadosamente monitorados devido à evidência da toxicidade induzida pela droga.

Em um estudo farmacocinético de dose única de VIRAMUNE comprimidos 200 mg em pacientes HIV-negativos com lesão hepática leve a moderada (*Child-Pugh* A, n=6; *Child-Pugh* B, n=4), foi observado aumento significativo na AUC de nevirapina em um paciente *Child-Pugh* B com ascite sugerindo que pacientes com piora da função hepática e ascite podem estar sob risco de acúmulo de nevirapina na circulação.

Devido à nevirapina induzir seu próprio metabolismo com doses múltiplas, este estudo de dose única pode não refletir o impacto da lesão hepática na farmacocinética de doses múltiplas.

Farmacocinética em pacientes pediátricos

Dados referentes à farmacocinética da nevirapina foram obtidos a partir de duas fontes principais: um estudo clínico pediátrico de 48 semanas na África do Sul envolvendo 123 pacientes HIV-1 positivos e virgens de tratamento antirretroviral com idade de 3 meses a 16 anos; e uma análise consolidada de 5 protocolos do PACTG (*Paediatric AIDS Clinical Trials Group*), compreendendo 495 pacientes com idade de 14 dias a 19 anos.

Os resultados da análise de 48 semanas do estudo Sul-africano confirmaram que os grupos que receberam doses de 4/7 mg/kg e 150 mg/m² de nevirapina foram bem tolerados e eficazes nos pacientes pediátricos virgens de tratamento antirretroviral. Uma acentuada melhora no percentual de células CD4+ foi observada na semana 48 nos dois grupos. Além disto, as duas formas de dosagem foram eficazes na

VIRAMUNE PROFISSIONAL

redução da carga viral. Neste estudo de 48 semanas nenhum achado inesperado de segurança foi observado em qualquer um dos dois grupos de dose.

Dados farmacocinéticos de 33 pacientes (idade entre 0,77 a 13,7 anos) no grupo de amostragem intensiva demonstraram que após a administração oral, a depuração de nevirapina aumentou com o aumento da idade de maneira consistente com o aumento da área de superfície corporal. A dose de nevirapina de 150 mg/m² duas vezes ao dia (após a administração da dose de introdução gradual de 150 mg/m² uma vez ao dia por 2 semanas) produziu média geométrica ou vales médios de concentrações de nevirapina entre 4-6 µg/ml (conforme focado baseado nos dados de adultos). Além disto, as concentrações-vale de nevirapina observadas foram comparáveis nos dois métodos.

A análise consolidada dos protocolos PACTG 245, 356, 366, 377 e 403 permitiu a avaliação de pacientes pediátricos com menos de 3 meses de idade (n=17) incluídos nestes estudos. As concentrações plasmáticas de nevirapina encontradas estiveram dentro da faixa observada em adultos e no restante da população pediátrica, mas foram mais variáveis particularmente naqueles pacientes do segundo mês de idade.

Recém-nascidos

A meia-vida média de nevirapina nos recém-nascidos que receberam uma dose oral de 2 mg/kg de VIRAMUNE suspensão no período de 72 horas após o nascimento, cuja mãe infectada com HIV-1 recebeu uma dose única de 200 mg durante o trabalho de parto, foi de 47 horas (n=36). Os níveis plasmáticos foram mantidos acima de 100 ng/ml durante a primeira semana de vida nos estudos PACTG 250 (n=17) e HIVNET 006 (n=19).

4. CONTRAINDICAÇÕES

VIRAMUNE é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao princípio ativo ou a qualquer outro componente da fórmula.

VIRAMUNE não deve ser administrado a pacientes com grave disfunção hepática (*Child-Pugh C*) ou que apresentarem níveis de ALT ou AST 5 vezes maiores que o limite superior de referência (ou 5 vezes maior que o limite superior da normalidade) antes do tratamento, até que os níveis basais de AST/ALT se estabilizem em 5 vezes abaixo do limite superior de referência.

VIRAMUNE não deve ser readministrado a pacientes que necessitaram descontinuar o tratamento devido a erupções cutâneas graves, erupções cutâneas acompanhadas de sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica causadas pela nevirapina.

VIRAMUNE não deve ser readministrado a pacientes que apresentaram previamente níveis de ALT ou AST maiores que 5 vezes o limite superior de referência durante o tratamento com nevirapina e apresentaram recorrência de anormalidades nas funções hepáticas após a readministração de nevirapina. VIRAMUNE é contraindicado em casos de condições hereditárias raras de intolerância à galactose (no comprimido) e frutose (na suspensão).

Fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizados durante o tratamento com VIRAMUNE, em razão do risco de diminuição das concentrações plasmáticas e diminuição dos efeitos clínicos da nevirapina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados que o tratamento anti-retroviral não cura o HIV. As precauções apropriadas para evitar a transmissão do HIV devem ser adotadas.

As primeiras 18 semanas de tratamento são um período crítico que requer monitoração cuidadosa dos pacientes para observar o aparecimento de reações cutâneas graves e potencialmente letais (incluindo casos de síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica) e hepatite grave / insuficiência hepática.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

O maior risco de eventos hepáticos e reações cutâneas ocorre nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, o risco de qualquer evento hepático continua após esse período e a monitoração deve continuar em intervalos frequentes. O sexo feminino e maior contagem de CD4+ ($> 250/\text{mm}^3$ em mulheres adultas e $> 400/\text{mm}^3$ em homens adultos) no início do tratamento com VIRAMUNE são associados a um maior risco de eventos adversos hepáticos se o paciente tem carga viral plasmática do HIV-1 detectável - ou seja, uma concentração ≥ 50 cópias/ml - no início do tratamento com VIRAMUNE.

Como em estudos controlados e não controlados observou-se a hepatotoxicidade grave e o risco de morte predominantemente em pacientes com carga viral plasmática do HIV-1 maior ou igual a 50 cópias / ml, VIRAMUNE não deve ser iniciado em mulheres adultas com contagem de células CD4+ superior a 250 células/ mm^3 ou em homens adultos com contagem de células CD4 + superior a 400 células/ mm^3 que têm carga viral plasmática do HIV-1 detectável , a menos que o benefício supere o risco.

Em alguns casos, a lesão hepática tem progredido mesmo após a interrupção do tratamento. Pacientes desenvolvendo sinais ou sintomas de hepatite, reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade devem descontinuar o tratamento com VIRAMUNE e procurar orientação médica imediatamente.

VIRAMUNE não deve ser reiniciado após reações hepáticas, cutâneas ou de hipersensibilidade grave. O regime posológico deve ser rigorosamente cumprido principalmente nos primeiros 14 dias de tratamento.

Reações cutâneas

Nos pacientes tratados com VIRAMUNE ocorreram reações dermatológicas graves ou potencialmente letais, incluindo casos fatais. Essas reações dermatológicas incluíram casos de síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de hipersensibilidade caracterizada por erupções cutâneas (*rash*), sintomas constitucionais e comprometimentos viscerais. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante as primeiras 18 semanas de tratamento. Também devem ser minuciosamente monitorados se apresentarem uma ocorrência isolada de erupção cutânea.

VIRAMUNE deve ser permanentemente descontinuado em qualquer paciente que apresente erupções cutâneas graves ou erupções cutâneas acompanhadas de sintomas constitucionais (tais como febre, erupções vesiculares, lesões bucais, conjuntivite, edema facial, dores musculares ou das articulações, mal-estar geral) incluindo síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. VIRAMUNE deve ser permanentemente descontinuado em qualquer paciente que apresente reações de hipersensibilidade, caracterizadas por erupções cutâneas associadas a sintomas constitucionais e alterações viscerais tais como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal ou sinais de outras alterações viscerais.

Os pacientes devem ser avisados que erupções cutâneas constituem a principal reação adversa ao VIRAMUNE. A fase de introdução deve ser observada porque demonstrou diminuir a frequência de erupções cutâneas. A maioria das erupções cutâneas associadas ao VIRAMUNE ocorre nas primeiras 6 semanas de tratamento; portanto, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente em relação ao aparecimento de erupções cutâneas durante esse período. Os pacientes devem ser advertidos de que a dose não deve ser aumentada para duas vezes ao dia se alguma erupção cutânea aparecer durante a fase de introdução, até que as erupções cutâneas tenham desaparecido. O tratamento com a dosagem de 200 mg/dia não deve ultrapassar 28 dias, quando um regime antirretroviral alternativo deve ser adotado.

Raros casos de rabdomiólise foram observados em pacientes com reações de pele e/ou de fígado associados ao VIRAMUNE.

O uso concomitante de prednisona (40 mg/dia nos 14 primeiros dias de administração de VIRAMUNE) demonstrou não diminuir a incidência de erupções cutâneas associadas ao VIRAMUNE, podendo ser associada a um aumento de erupções cutâneas durante as 6 primeiras semanas de tratamento com VIRAMUNE.

Os fatores que propiciam o desenvolvimento de reações cutâneas graves incluem o descumprimento do regime posológico inicial de 200 mg/dia durante o período de introdução. A longa demora em consultar um médico após o aparecimento dos sintomas iniciais pode aumentar o risco do desenvolvimento de reações cutâneas mais graves. Aparentemente, mulheres sob terapia antirretroviral com ou sem VIRAMUNE apresentam maiores riscos de desenvolverem reações cutâneas do que homens.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Qualquer paciente que apresente erupções cutâneas graves ou erupções cutâneas acompanhadas de sintomas constitucionais tais como febre, erupções vesiculares, lesões bucais, conjuntivite, inchaço facial, dores musculares ou das articulações, ou mal-estar geral, deve descontinuar o tratamento e procurar orientação médica imediatamente. Não se deve readministrar VIRAMUNE nestes pacientes.

Devem-se realizar testes de função hepática nos pacientes com suspeita de erupções cutâneas associadas ao VIRAMUNE. Pacientes com elevações moderadas a graves de AST ou ALT (maiores que 5 vezes o limite superior de referência) devem descontinuar VIRAMUNE permanentemente.

Na ocorrência de qualquer reação de hipersensibilidade, caracterizada por erupções cutâneas associadas a sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia, linfadenopatia e alterações viscerais, tais como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal ou sinais de outras alterações viscerais, o tratamento com nevirapina deve ser permanentemente descontinuado e não deve ser reiniciado.

Reações hepáticas

Ocorreu hepatotoxicidade grave ou potencialmente letal, incluindo hepatite fulminante fatal, em pacientes tratados com VIRAMUNE. As primeiras 18 semanas de tratamento são um período crítico que requer cuidadosa monitoração. O risco de eventos hepáticos é maior nas primeiras 6 semanas de tratamento. Contudo, o risco continua após esse período e a monitoração deve continuar em intervalos frequentes durante o tratamento. Os pacientes devem ser informados que as reações hepáticas consistem na maior toxicidade de VIRAMUNE.

Pacientes com sinais ou sintomas de hepatite devem ser aconselhados a descontinuar o tratamento com VIRAMUNE e buscar avaliação médica imediatamente, que deve incluir testes de função hepática.

Raros casos de rabdomiólise foram observados em pacientes com reações de pele e/ou de fígado associados com VIRAMUNE.

Relatou-se hepatotoxicidade grave, incluindo insuficiência hepática com necessidade de transplante nos pacientes não infectados com HIV e que receberam doses múltiplas de VIRAMUNE na profilaxia pós-exposição, uma indicação não aprovada e, portanto, enfaticamente desaconselhada.

O aumento nos níveis de AST ou ALT maiores que 2,5 vezes os limites superiores de referência e/ou infecção concomitante de hepatite crônica (B e/ou C) no início do tratamento antirretroviral está associado a maior risco de eventos adversos hepáticos durante os tratamentos antirretrovirais em geral, incluindo os regimes de tratamento contendo VIRAMUNE.

Pacientes do sexo feminino virgens de tratamento e com contagens maiores de células CD4+ no início do tratamento de VIRAMUNE estão expostos a maior risco de eventos adversos hepáticos.

Em uma revisão retrospectiva de pacientes e com RNA do HIV-1 plasmático detectável (50 ou mais cópias / ml) mulheres com contagens de CD4+ > 250 células/mm³ apresentaram um risco 12 vezes maior de eventos adversos hepáticos sintomáticos em comparação com mulheres com contagens de CD4+ < 250 células/mm³ (11,0% vs. 0,9%). Observou-se um maior risco em homens com carga viral plasmática detectável e contagens de CD4+ > 400 células/mm³ (6,3% vs. 1,2% para homens com contagens de CD4+ < 400 células/mm³). Este risco aumentado de toxicidade baseado no limiar de contagem do CD4+ não foi detectado em pacientes com carga viral plasmática indetectável (ou seja, <50 cópias / ml).

Monitoração hepática

Relataram-se testes de funções hepáticas anormais durante o uso de VIRAMUNE, alguns tendo ocorrido nas primeiras semanas de tratamento. Elevações assintomáticas de enzimas hepáticas são relatadas frequentemente e não são necessariamente uma contra-indicação ao uso de VIRAMUNE. Elevações assintomáticas de gama-glutamil-transferase não são uma contra-indicação à continuação do tratamento.

Recomenda-se enfaticamente realizar testes de monitoração da função hepática em intervalos frequentes, adequados às necessidades clínicas do paciente, especialmente durante as primeiras 18 semanas de tratamento. Os testes de monitoração clínica e laboratorial devem ser mantidos durante o tratamento com VIRAMUNE. Médicos e pacientes devem estar atentos aos primeiros sinais ou sintomas de hepatite, como anorexia, náusea, icterícia, bilirrubinúria, acolia fecal, hepatomegalia ou dor à palpação do fígado. Os pacientes devem ser instruídos a procurar auxílio médico se esses sintomas ocorrerem.

Com valores de AST e ALT maiores que 2,5 vezes o limite superior de referência antes ou durante o tratamento, os testes hepáticos deverão ser monitorados mais frequentemente durante as visitas clínicas regulares. VIRAMUNE não deve ser administrado a pacientes previamente tratados que apresentaram

VIRAMUNE PROFISSIONAL

níveis de AST ou ALT maiores que 5 vezes o limite superior de referência até que os níveis basais de AST ou ALT se estabilizem em níveis menores que 5 vezes o limite superior de referência.

Se os valores de AST e ALT atingirem níveis maiores que 5 vezes o limite superior de referência durante o tratamento, a nevirapina deve ser imediatamente interrompida. Se após a interrupção os valores de AST e ALT retornarem para os valores basais e o paciente não apresentar sinais clínicos ou sintomas de hepatite ou sintomas constitucionais ou outros sintomas sugestivos de disfunção orgânica, é possível reestabelecer VIRAMUNE, conforme a necessidade clínica e avaliação caso a caso. Neste caso, VIRAMUNE deverá ser reiniciado sob rigorosa vigilância clínica e laboratorial durante o regime de introdução de 200 mg/dia por 14 dias seguidos por 400 mg/dia. Se as anormalidades nas funções hepáticas reaparecerem, o tratamento com VIRAMUNE deve ser permanentemente interrompido.

Se ocorrerem casos de hepatite clínica, caracterizados por anorexia, náuseas, vômitos, icterícia e alterações laboratoriais moderadas ou graves da função hepática (excluindo gama-glutamil-transferase), o tratamento com VIRAMUNE deve ser permanentemente interrompido.

VIRAMUNE não deve ser readministrado a pacientes que precisarem descontinuar o tratamento permanentemente devido à ocorrência de hepatite clínica causada por VIRAMUNE.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes infectados por HIV com imunodeficiência grave no momento da instituição da terapia antirretroviral combinada, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos assintomáticos ou oportunistas residuais e provocar problemas clínicos sérios ou agravamento dos sintomas. Normalmente, estas reações têm sido observadas dentro das primeiras semanas ou meses após o início da terapia antirretroviral combinada. Os principais exemplos são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis*. Distúrbios autoimunes (tais como a doença de Graves) também têm sido relatados durante a reconstituição imune; entretanto, o tempo relatado para início é mais variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento instituído quando necessário.

Outras advertências

Relataram-se também os seguintes eventos quando se utilizou VIRAMUNE em combinação com outros agentes antirretrovirais: pancreatite, neuropatia periférica e trombocitopenia. Esses eventos são usualmente associados aos outros agentes antirretrovirais e espera-se que ocorram quando se utiliza VIRAMUNE em combinação com outros agentes; contudo, é improvável que esses eventos sejam devidos ao tratamento com nevirapina.

Pacientes sob tratamento com VIRAMUNE ou com outro agente antirretroviral podem continuar desenvolvendo infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV e devem, portanto, permanecer sob rigorosa observação clínica de médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV. O tratamento com VIRAMUNE não demonstrou reduzir o risco de transmissão horizontal de HIV-1.

A monoterapia com VIRAMUNE tem sido associada ao desenvolvimento de resistência aos ITRNNs. Em mulheres e crianças previamente tratadas com dose única de nevirapina para a prevenção da transmissão materno-infantil do HIV-1, a eficácia de VIRAMUNE como parte da terapia combinada recebida para cuidado próprio, pode ser reduzida.

Métodos hormonais de prevenção de gravidez exceto DMPA não devem ser utilizados isoladamente como métodos contraceptivos em mulheres tratadas com VIRAMUNE. A nevirapina pode diminuir os níveis plasmáticos desses medicamentos. Portanto, ao usar a terapia hormonal na pós-menopausa durante a administração de VIRAMUNE, seu efeito terapêutico deve ser monitorado.

VIRAMUNE comprimidos contém 636 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Pacientes portadores de condições hereditárias raras de intolerância à galactose, como por e.x. galactosemia, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

VIRAMUNE suspensão contém 6 g de sacarose e 6,5 g de sorbitol por dose diária máxima recomendada. Pacientes portadores de condições hereditárias raras de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

VIRAMUNE suspensão contém metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Atenção: VIRAMUNE suspensão contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Uso concomitante com outras medicações

Não é recomendado a coadministração de efavirenz, rifampicina, cetoconazol, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (em combinação com cobicistate), e boceprevir com VIRAMUNE.

A coadministração de fosamprenavir, saquinavir, atazanavir com VIRAMUNE também não é recomendado se não for administrado juntamente com baixa dose de ritonavir.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há estudos específicos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

No entanto, os pacientes devem ser advertidos de que eles podem sentir efeitos indesejáveis como fadiga durante o tratamento com VIRAMUNE. Portanto, deve ser recomendado cuidado ao dirigir um automóvel ou operar máquinas. Se os pacientes tiverem fadiga devem evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

Pacientes portadores de disfunção hepática

VIRAMUNE é amplamente metabolizado pelo fígado e os metabólitos da nevirapina são extensamente eliminados pelos rins. Os resultados farmacocinéticos sugerem que se deve ter cautela na administração de VIRAMUNE aos pacientes com disfunção hepática moderada (*Child-Pugh* Classe B). **VIRAMUNE não deve ser administrado em pacientes com disfunção hepática grave (*Child-Pugh* Classe C).**

ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Uma quantidade razoável de dados (584 casos de exposição no primeiro trimestre e 1044 casos de exposição no segundo/terceiro trimestres de gravidez, segundo o *Antiretroviral Pregnancy Registry* – registro de casos de gravidez expostas ao uso de antirretrovirais - até 31 de julho de 2007) referente a mulheres grávidas não indica malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Deve-se considerar o uso de VIRAMUNE durante a gravidez caso seja necessário.

Não se observaram efeitos teratogênicos nos estudos de reprodução realizados em ratas e coelhas grávidas. Em ratas ocorreu uma diminuição significativa no peso corpóreo do feto sob doses 50% maiores que as doses clínicas de exposição sistêmica baseadas na AUC recomendadas aos humanos. Em ratos e coelhos, as doses máximas de não-observação de efeitos na mãe e no feto foram aproximadamente equivalentes ou 50% maiores, respectivamente, que as doses diárias clínicas de exposição sistêmica recomendadas a humanos, com base na AUC. Não há estudos adequados e bem controlados sobre o tratamento de mulheres grávidas infectadas por HIV-1.

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* dos EUA, que tem supervisionado os resultados de gestações desde janeiro de 1989, sugere que não há sinais aparentes de defeitos congênitos relacionados a VIRAMUNE. Enquanto a população deste Registro exposta e monitorada até o momento não é suficiente para detectar um aumento no risco de defeitos relativamente raros, para VIRAMUNE foi monitorado um número suficiente de casos de exposições no primeiro trimestre para detectar um aumento de pelo menos 2 vezes no risco de defeitos congênitos em geral. Estes achados devem proporcionar alguma confiança no aconselhamento de pacientes.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Como a hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4+ acima de 250 células/mm³ e com RNA do HIV-1 plasmático detectável (50 ou mais cópias / ml), essas condições devem ser levadas em consideração na decisão terapêutica. As evidências que existem sobre a menor toxicidade observada em mulheres que iniciam terapia com VIRAMUNE com uma carga viral indetectável (menor que 50 cópias / mL de HIV-1 plasmático) e contagem de células CD4+ acima de 250 células/mm³ não podem ser aplicadas a gestantes, pois não há representação significativa desta população nos estudos disponíveis. Na prevenção da transmissão materno-infantil do HIV-1, VIRAMUNE demonstrou ser seguro e eficaz quando faz parte de um regime terapêutico no qual se administra uma dose oral única de 200 mg às mães em trabalho de parto seguida por uma dose única de 2 mg/kg ao recém-nascido, dentro de 72 horas após o nascimento.

Embora a utilidade de VIRAMUNE na prevenção da transmissão materno-infantil do HIV-1 tenha sido demonstrada em mulheres que não estão em tratamento com outros antirretrovirais, recomenda-se, quando possível, estender o tratamento à mãe antes do parto em combinação com agentes antirretrovirais, para minimizar a transmissão do HIV-1 ao recém-nascido.

VIRAMUNE está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactantes

Recomenda-se que mulheres infectadas com HIV não amamentem seus filhos a fim de prevenir a transmissão pós-natal de HIV. Resultados de dois estudos farmacocinéticos (ACTG 250 e HIVNET 006) demonstraram que VIRAMUNE atravessa facilmente a placenta e é encontrado no leite materno. No estudo ACTG 250, amostras de leite materno coletadas em 3 de um total de 10 mulheres grávidas infectadas com HIV-1 que receberam uma dose oral única de 100 ou 200 mg de VIRAMUNE (em média 5,8 horas antes do parto), demonstraram uma proporção entre concentração média de VIRAMUNE no leite materno e no soro materno de 76% (54 a 104%). Os resultados dos estudos HIVNET 006 (n=20), após uma dose oral única de 200 mg de VIRAMUNE, indicaram uma proporção média entre concentração no leite materno e a plasmática de 60,5% (25 a 122%).

Em concordância com a recomendação de que mães infectadas por HIV não devem amamentar seus filhos, para evitar o risco de transmissão de HIV pós-natal, as mães devem interromper a amamentação se estiverem tomando VIRAMUNE.

Em estudos de toxicologia reprodutiva foi observada evidência de comprometimento da fertilidade em ratas em doses que permitem a exposição sistêmica, tendo como base a AUC, aproximadamente equivalente ao que é fornecido com a dose clínica recomendada de VIRAMUNE.

Não há dados disponíveis sobre a fertilidade humana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados a seguir foram gerados com o uso de VIRAMUNE comprimidos e é esperado que se apliquem à suspensão, também.

A absorção de VIRAMUNE não é afetada por alimentos, antiácidos e medicamentos formulados com agentes tamponantes alcalinos (por ex. didanosina).

Demonstrou-se que VIRAMUNE é um induzor das enzimas metabólicas do citocromo hepático P450 (CYP3A, CYP2B) e pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de outras drogas amplamente metabolizadas pelas CYP3A ou CYP2B administradas concomitantemente. Dessa maneira, se um paciente estiver estabilizado num regime posológico para uma droga metabolizada por CYP3A ou CYP2B e inicia o tratamento com VIRAMUNE, pode haver necessidade de ajustes de dose.

A maioria dos dados de interação é apresentada como alterações percentuais (média geométrica) com intervalo de previsão de 95% (IP 95%).

Drogas por área terapêutica	Interação	Recomendações sobre a coadministração
ANTI-INFECCIOSOS		

VIRAMUNE PROFISSIONAL
Antirretrovirais
INTR

didanosina 100-150 mg 2x/dia (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC didanosina ↔ C_{\max} didanosina ↔ C_{\min} didanosina §	Não são necessários ajustes da dose.
emtricitabina	A emtricitabina não é um inibidor de enzimas humanas do CYP 450.	Não são necessários ajustes da dose.
abacavir	Em microssomos hepáticos humanos, o abacavir não inibiu as isoformas do citocromo P450.	Não são necessários ajustes da dose
lamivudina 150 mg 2x/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	Sem alterações na depuração aparente e volume de distribuição de lamivudina, sugerindo que não há efeito de indução de nevirapina na depuração de lamivudina	Não são necessários ajustes da dose.
estavudina: 30/40 mg 2x/dia (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC estavudina ↔ C_{\max} estavudina ↔ C_{\min} estavudina § nevirapina: em comparação aos controles históricos os níveis pareceram inalterados.	Não são necessários ajustes da dose.
tenofovir 300 mg/dia (NVP 200 mg 2x/ dia)	Os níveis de tenofovir permanecem inalterados. O tenofovir não tem efeito nos níveis de NVP.	Não são necessários ajustes da dose. .
zalcitabina 0,125-0,25 mg 3x/dia (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC zalcitabina ↔ C_{\max} zalcitabina ↔ C_{\min} zalcitabina §	Não são necessários ajustes da dose.
zidovudina 100-200 mg 3x/dia (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC zidovudina ↓24 (↓69 a ↑83) C_{\max} zidovudina ↓26 (↓84 a ↑254) Os dados pareados sugerem que a zidovudina não teve qualquer efeito na farmacocinética da nevirapina.	Não são necessários ajustes da dose.

ITRNNS

efavirenz 600 mg/dia (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 400 mg/dia x 14 dias)	AUC efavirenz ↓28 (↓34 a ↓14) ^a C_{\max} efavirenz ↓12 (↓23 a ↑1) ^a C_{\min} efavirenz ↓32 (↓35 a ↓19) ^a	Esta coadministração não é recomendada visto que poderia levar a um maior risco de efeitos colaterais. Além disso, esta coadministração não melhora a eficácia em relação a qualquer ITRNN isolado. VIRAMUNE em combinação com efavirenz apresentou uma forte atividade antagonista anti-HIV-1 <i>in vitro</i> .
delavirdina	Interação não foi estudada.	A administração concomitante de VIRAMUNE com ITRNNs não é recomendada.
etravirina	O uso concomitante de etravirina com	A administração concomitante de

VIRAMUNE PROFISSIONAL

	nevirapina pode causar uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de etravirina e perda do efeito terapêutico da etravirina.	VIRAMUNE com ITRNNS não é recomendada.
rilpivirina	Interação não foi estudada.	A administração concomitante de VIRAMUNE com ITRNNS não é recomendada.

Ips

atazanavir/ritonavir 300/100 mg/dia 400/100 mg/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	<u>atazanavir 300/100 mg:</u> AUC atazanavir ↓42 (↓52 a ↓29) ^a C_{max} atazanavir ↓28 (↓40 a ↓14) ^a C_{min} atazanavir ↓72 (↓80 a ↓60) ^a <u>atazanavir 400/100 mg:</u> AUC atazanavir ↓19 (↓35 a ↑2) ^a C_{max} atazanavir ↔ C_{min} atazanavir ↓59 (↓73 a ↓40) ^a (comparado a 300/100 mg sem NVP) AUC nevirapina ↑25 (↑17 a ↑34) ^a C_{max} nevirapina ↑17 (↑9 a ↑25) ^a C_{min} nevirapina ↑32 (↑22 a ↑43) ^a	Se administrado em combinação com VIRAMUNE, a dose de atazanavir deve ser de 400 mg, co-administrado com baixa dose de ritonavir 100 mg.
darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	<u>AUC darunavir ↔</u> C_{min} -darunavir ↔ AUC nevirapina ↑27 C_{min} nevirapina ↑47	darunavir/ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de nevirapina em resultado da inibição da CYP3A4. Como esta diferença não é considerada clinicamente importante, a combinação de darunavir com 100 mg de ritonavir e VIRAMUNE pode ser utilizada sem ajuste da dose.
fosemprenavir 1400 mg 2x/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	AUC amprenavir ↓33 (↓45 a ↓20) ^a C_{max} amprenavir ↓25 (↓37 a ↓11) ^a C_{min} amprenavir ↓35 (↓51 a ↓15) ^a AUC nevirapina: ↑29 (↑19 a ↑40) ^a C_{max} nevirapina: ↑25 (↑14 a ↑37) ^a C_{min} nevirapina: ↑34 (↑21 a ↑49) ^a	VIRAMUNE não deve ser administrado com fosemprenavir se não for co-administrado com ritonavir.
fosemprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	AUC amprenavir: não alterada significativamente C_{max} amprenavir: não alterada significantemente C_{min} amprenavir: ↓19 (↓32 a ↓5) ^a AUC nevirapina ↑14 (↑5 a ↑24) ^a C_{max} nevirapina ↑13 (↑3 a ↑24) ^a C_{min} nevirapina ↑22 (↑10 a ↑35) ^a	Não são necessários ajustes de dose quando VIRAMUNE é co-administrado com 700/100 mg de fosemprenavir/ritonavir 2x/dia.
indinavir 800 mg c/8 h (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC indinavir ↓31 (↓64 a ↑30) C_{max} indinavir ↓15 (↓53 a ↑55) C_{min} indinavir ↓44 (↓77 a ↑39) Não foi observada alteração significante nos níveis plasmáticos de nevirapina.	Não foram obtidas conclusões definitivas com relação ao potencial impacto da coadministração de VIRAMUNE e indinavir. Deve ser considerado um aumento da dose de indinavir para 1000 mg a cada 8 horas quando indinavir é administrado com VIRAMUNE 200 mg 2x/dia; contudo, não há dados disponíveis



VIRAMUNE PROFISSIONAL

		atualmente para estabelecer que a atividade antiviral em curto ou longo prazo com indinavir 1000 mg a cada 8 horas com VIRAMUNE 200 mg 2x/dia será diferente daquela de indinavir 800 mg a cada 8 horas com VIRAMUNE 200 mg 2x/dia. Hoje indinavir é em geral co-administrado com RTV. Os dados clínicos a respeito da interação de VIRAMUNE com indinavir/ritonavir são limitados.
lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	<u>Em adultos HIV positivos:</u> AUC lopinavir ↓27 C_{\max} lopinavir ↓19 C_{\min} lopinavir ↓46	Embora a relevância clínica destas observações não tenha sido completamente estabelecida, recomenda-se um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) duas vezes ao dia com alimentos em combinação com VIRAMUNE.
lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² 2x/dia (NVP 7 mg/kg ou 4 mg/kg x 2 semanas; 2x/dia por 1 semana)	<u>Pacientes pediátricos:</u> Os resultados de um estudo farmacocinético foram coerentes com os achados em adultos: AUC lopinavir ↓22 (↓44 a ↑9) ^a C_{\max} lopinavir ↓14 (↓36 a ↑16) ^a C_{\min} lopinavir ↓55 (↓75 a ↓18) ^a	Para crianças, deve ser considerado o aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 300/75 mg/m ² duas vezes ao dia com alimentos, quando usado em combinação com VIRAMUNE, particularmente quando há suspeita de diminuição da suscetibilidade a lopinavir/ritonavir.
nelfinavir 750 mg 3x/dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	nelfinavir: sem alterações clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos após adição de nevirapina. Exposição total a nelfinavir mais o metabólito AG1402: AUC ↓20 (↓72 a ↑128) C_{\max} ↓12 (↓61 a ↑100) C_{\min} ↓35 em (↓90 a ↑316) nevirapina: em comparação aos controles históricos, os níveis pareceram inalterados.	Não são necessários ajustes de dose.
ritonavir 600 mg 2x/dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias).	A coadministração não leva a alterações clinicamente relevantes nos níveis plasmáticos de ritonavir ou nevirapina. AUC ritonavir ↔ C_{\max} ritonavir ↔ C_{\min} ritonavir ↔	Não são necessários ajustes de dose.
saquinavir 600 mg 3x/dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 21 dias)	AUC saquinavir ↓38 (↓47 a ↓11) ^a C_{\max} saquinavir ↓32 (↓44 a ↓6) ^a C_{\min} saquinavir §	VIRAMUNE não deve ser administrado com saquinavir se não co-administrado com ritonavir.
saquinavir/ritonavir	Os limitados dados disponíveis de saquinavir em cápsula gelatinosa mole reforçado com ritonavir não sugerem	Não são necessários ajustes de dose quando VIRAMUNE é administrado em combinação com saquinavir co-

VIRAMUNE PROFISSIONAL

	qualquer interação clinicamente importante com nevirapina.	administrado com ritonavir.
tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x/dia (NVP 200 mg 2x/dia)	Não foi realizado qualquer estudo específico de interação entre as drogas. Os limitados dados disponíveis de um estudo Fase IIa em pacientes infectados por HIV demonstraram uma diminuição não clinicamente significativa de 20% na Cmin de TPV. Não são previstas interações significantes entre nevirapina e tipranavir co-administrado com baixa dose de ritonavir.	Não são necessários ajustes de dose quando VIRAMUNE é administrado em combinação com tipranavir co-administrado com baixa dose de ritonavir.
Inibidores de fusão		
enfuvirtida	Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre enfuvirtida e medicamentos administrados concomitantemente metabolizados por enzimas do CYP450	Devido à via metabólica da enfuvirtida, não são esperadas interações. Portanto não é recomendado qualquer ajuste posológico quando se co-administra enfuvirtida com VIRAMUNE.
maraviroc 300 mg dose única (Nevirapina 200 mg 2x/dia)	AUC maraviroc ↔ C _{max} maraviroc ↑ em comparação a controles históricos Concentrações de nevirapina não medidas, não é previsto qualquer efeito.	A comparação das exposições nos controles históricos sugerem que maraviroc 300 mg duas vezes ao dia e VIRAMUNE podem ser co-administrados sem ajuste das doses.
Inibidores da integrase		
Raltegravir	Sem dados clínicos disponíveis.	Devido à via metabólica do raltegravir, não é esperada qualquer interação. Portanto não é recomendado qualquer ajuste das doses.
elvitegravir/ cobicistate	Interação não foi estudada. O cobicistate, um inibidor do citocromo P450 3A inibe significativamente enzimas hepáticas, assim como outras vias metabólicas. Assim, a coadministração provavelmente resultaria em níveis plasmáticos alterados de cobicistate e VIRAMUNE.	A coadministração de VIRAMUNE com elvitegravir em combinação com cobicistate não é recomendada.
Antivirais para Hepatite B e C		
interferons (interferons peguilados alfa 2a e alfa 2b)	Os interferons não têm efeito conhecido sobre CYP 3A4 ou 2B6. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada.	Os interferons e VIRAMUNE podem ser coadministrados sem ajustes de dose.
entecavir	O entecavir não é um substrato, indutor ou um inibidor das enzimas do citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica do entecavir, nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada.	O entecavir e VIRAMUNE podem ser coadministrados sem ajustes de dose.
telbivudina	A telbivudina não é um substrato, indutor ou inibidor do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450). Devido à via	A telbivudina e VIRAMUNE podem ser coadministrados sem ajustes de dose.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

	metabólica da telbivudina, nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada.	
adefovir	Resultados de estudos clínicos <i>in vitro</i> demonstraram um antagonismo fraco de nevirapina por adefovir; isto não foi confirmado em ensaios clínicos e não se espera uma eficácia reduzida. O adefovir não influenciou qualquer das isoformas comuns de CYP conhecidas e é excretado renalmente. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada.	O adefovir e VIRAMUNE podem ser coadministrados sem ajustes de dose.
ribavirina	Resultados de estudos clínicos <i>in vitro</i> demonstraram um antagonismo fraco de nevirapina por ribavirina; isto não foi confirmado em ensaios clínicos e não se espera uma eficácia reduzida. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450, e não há evidências a partir de estudos de toxicidade de que a ribavirina induz enzimas hepáticas. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada.	A ribavirina e VIRAMUNE podem ser coadministrados sem ajustes de dose.
boceprevir	O boceprevir é parcialmente metabolizado pelo CYP3A4/5. A coadministração de boceprevir com medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A4/5 poderia aumentar ou diminuir a exposição. Concentrações plasmáticas mínimas de boceprevir foram reduzidas quando administrado com um ITRNNS de via metabólica semelhante à da nevirapina. O resultado clínico dessa redução observada das concentrações mínimas de boceprevir não foi diretamente avaliado.	A coadministração de boceprevir e VIRAMUNE não é recomendada.
telaprevir	O telaprevir é metabolizado no fígado pelo CYP3A e é um substrato da glicoproteína-P. Outras enzimas podem estar envolvidas no metabolismo. A coadministração de telaprevir e produtos medicinais que induzem o CYP3A e/ou a gp-P podem reduzir as concentrações plasmáticas de telaprevir. Nenhum estudo de interação medicamentosa de telaprevir com nevirapina foi conduzido, entretanto estudos de interação de telaprevir com um ITRNNS de via metabólica semelhante à da nevirapina demonstrou níveis reduzidos de ambos. Resultados de estudos de interação medicamentosa de telaprevir com efavirenz indicam que deve-se ter precaução ao coadministrar telaprevir com indutores do P450.	Deve-se ter precaução ao coadministrar telaprevir com nevirapina. Se coadministrado com VIRAMUNE, deve ser considerado um ajuste na dose de telaprevir.
Antibióticos		
claritromicina 500 mg 2x/dia	AUC claritromicina ↓31 (↓57 a ↑9) C_{min} claritromicina ↓56 (↓92 a ↑126)	Não é recomendado qualquer ajuste posológico para claritromicina ou



VIRAMUNE PROFISSIONAL

(NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC metabólito 14-OH da claritromicina ↑42 (↓41 a ↑242) C_{min} metabólito 14-OH da claritromicina ↑47 (↓39 a ↑255) AUC nevirapina ↑26 C_{max} nevirapina ↑24 C_{min} nevirapina ↑28 em comparação aos controles históricos	VIRAMUNE quando os dois medicamentos são co-administrados. No entanto é recomendado monitoramento de anormalidades hepáticas. Entretanto, deve ser considerado tratamento alternativo à claritromicina ao tratar um paciente com complexo <i>mycobacterium avium</i> intracelular, já que o metabólito ativo não é eficaz neste caso.
rifabutina 150 ou 300 mg ao dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC rifabutina ↑17 (↓53 a ↑191) C_{max} rifabutina ↑28 (↓44 a ↑195) AUC metabólito 25-O-desacetilrifabutina ↑24% (↓83 a ↑787) C_{max} metabólito 25-O-desacetilrifabutina ↑29% (↓67 a ↑400) Foi relatado um aumento não clinicamente importante na depuração aparente da nevirapina (cerca de 9%) em comparação aos dados farmacocinéticos históricos.	Não são recomendados ajustes de dose. Devido à grande variabilidade interindividual alguns pacientes podem ter grandes aumentos na exposição à rifabutina e maior risco de toxicidade pela rifabutina. Portanto deve ser utilizada cautela na administração concomitante.
rifampicina 600 mg ao dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC e C_{max} de rifampicina: sem alterações significativas. AUC nevirapina ↓58 C_{max} nevirapina ↓50 C_{min} nevirapina ↓68 em comparação aos dados históricos.	VIRAMUNE e rifampicina não devem ser utilizados em combinação. Existem dados clínicos limitados com reajuste da dose de VIRAMUNE quando co-administrado com rifampicina. Os médicos que necessitem tratar seus pacientes co-infectados com tuberculose e em regime terapêutico contendo VIRAMUNE podem considerar o uso de rifabutina.
Antifúngicos		
fluconazol 200 mg ao dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias).	AUC fluconazol ↔ C_{max} fluconazol ↔ C_{min} fluconazol ↔ Exposição à nevirapina: ↑100% em comparação aos dados históricos em que nevirapina foi administrada isoladamente.	Em razão do risco de maior exposição ao VIRAMUNE, deve-se ter cautela se os medicamentos forem administrados concomitantemente e os pacientes devem ser monitorados de perto.
itraconazol 200 mg ao dia (NVP 200 mg ao dia)	AUC itraconazol ↓61 C_{max} itraconazol ↓38 C_{min} itraconazol ↓87 Não houve diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos da nevirapina.	Deve ser considerado um ajuste na dose de itraconazol quando estes dois agentes são administrados concomitantemente.
cetoconazol 400 mg ao dia (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC cetoconazol ↓72 (↓95 a ↑101) C_{max} cetoconazol ↓44 (↓86 a ↑158) Níveis plasmáticos de nevirapina: ↑15-28% em comparação aos controles históricos.	Cetoconazol e VIRAMUNE não devem ser administrados concomitantemente.
ANTIÁCIDOS		



Boehringer
Ingelheim

VIRAMUNE PROFISSIONAL

cimetidina	C_{\min} nevirapina $\uparrow 7$	Dados limitados não sugerem ajuste posológico quando cimetidina é co-administrada com VIRAMUNE.
ANTITROMBÓTICOS		
varfarina	A interação entre nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com potencial tanto de aumento quanto de diminuição no tempo de coagulação quando os produtos são concomitantemente utilizados.	O efeito líquido da interação pode mudar durante a primeira semana da coadministração ou com a descontinuação de VIRAMUNE, sendo obrigatório um monitoramento estrito dos níveis de anticoagulação.
CONTRACEPTIVOS		
depo-acetato de medroxiprogesterona (DMPA) 150 mg a cada 3 meses (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias).	AUC DMPA \leftrightarrow C_{\max} DMPA \leftrightarrow C_{\min} DMPA \leftrightarrow AUC nevirapina $\uparrow 20$ C_{\max} nevirapina $\uparrow 20$	Não é necessário ajuste da dose. A coadministração de VIRAMUNE não altera os efeitos de supressão da ovulação do DMPA.
etinilestradiol (EE) 0,035 mg e	AUC EE $\downarrow 20$ ($\downarrow 57$ a $\uparrow 52$) C_{\max} EE \leftrightarrow C_{\min} EE §	Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como único método de contraceção em mulheres em terapia com VIRAMUNE. As doses apropriadas de contraceptivos hormonais (orais ou outras formas de aplicação) além do DMPA em combinação com VIRAMUNE não foram estabelecidas com relação à segurança e eficácia.
noretindrona (NET) 1,0 mg (dose única) (NVP 200 mg/dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia x 14 dias)	AUC NET $\downarrow 19$ ($\downarrow 50$ a $\uparrow 30$) C_{\max} NET $\downarrow 16$ ($\downarrow 49$ a $\uparrow 37$) C_{\min} NET §	
ANALGÉSICOS/ OPIÓIDES		
dose individualizada de metadona em pacientes (NVP 200 mg ao dia x 14 dias; 200 mg 2x/dia ≥ 7 dias)	AUC metadona $\downarrow 65$ ($\downarrow 82$ a $\downarrow 32$) C_{\max} metadona $\downarrow 50$ ($\downarrow 67$ a $\downarrow 25$)	Foi relatada síndrome de abstinência de narcótico em pacientes tratados concomitantemente com VIRAMUNE e metadona. Pacientes em manutenção com metadona em início de tratamento com VIRAMUNE devem ser monitorados quanto a evidências de abstinência de metadona e a dose de metadona deve ser ajustada conforme necessário.
FITOTERÁPICOS		
Erva de São João	Os níveis séricos de nevirapina podem ser reduzidos pelo uso concomitante de fitoterápicos com Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>). Isto se deve à indução das enzimas que metabolizam o fármaco e/ou proteínas de transporte pela Erva de São João.	Fitoterápicos que contenham Erva de São João não devem ser combinados com VIRAMUNE. Se o paciente já estiver em uso de Erva de São João, verificar os níveis de nevirapina e se possível a carga viral e interromper o uso da Erva de São João. Os níveis de nevirapina podem aumentar com a interrupção do uso da Erva de São João. A dose de VIRAMUNE pode necessitar de ajuste. O efeito de indução pode persistir por pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com a Erva de São João.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

§ = C_{min} abaixo do nível de detecção do teor

↑ = aumento; ↓ = diminuição; ↔ = sem efeito

^a Dados apresentados como média geométrica com intervalo de previsão de 90% (IP 90%).

Outras informações

Em estudos *in vitro* utilizando microssomos de fígado humano, a formação de metabólitos hidroxilados de nevirapina não foi afetada pela presença de dapsona, rifabutina, rifampicina e trimetoprima/sulfametoxazol. O cetoconazol e a eritromicina inibiram significativamente a formação de metabólitos hidroxilados de nevirapina. Os estudos clínicos ainda não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), com os frascos sempre bem fechados.

O prazo de validade de VIRAMUNE é de 36 meses para a suspensão e de 48 meses para os comprimidos a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, VIRAMUNE suspensão é válido por 6 meses.

Os comprimidos de VIRAMUNE são brancos, ovais, biconvexos, com fenda central, em uma das faces apresenta os números 54 e 193 gravados e separados pela fenda.

A suspensão oral de VIRAMUNE é homogênea e esbranquiçada, com sabor adocicado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O frasco de VIRAMUNE suspensão oral deve ser agitado antes da administração. É importante administrar a quantidade exata da dose recomendada da solução oral utilizando a seringa dosadora que acompanha o produto, ou um copo-medida. Principalmente para volumes até 5 ml, recomenda-se o uso da seringa dosadora oral. Se for utilizado um copo-medida, o mesmo deve ser enxaguido com água após o uso, e a água do enxágue também administrada ao paciente.

Recomendam-se os passos a seguir para uso de VIRAMUNE suspensão oral:

1. Agite o frasco antes de usar
2. Introduza o adaptador no gargalo do frasco
3. Encaixe a seringa dosadora no adaptador
4. Inverta o frasco
5. Encha a seringa dosadora com o volume requerido.

O volume máximo que pode ser medido na seringa dosadora é de 5 ml. Para volumes maiores, o processo deve ser repetido quantas vezes necessário.

Pacientes Adultos

A dose recomendada de VIRAMUNE é de 200 mg uma vez ao dia nos primeiros 14 dias (esta fase de introdução deve ser realizada, pois demonstrou diminuir a frequência de rash cutâneo). Depois disso, prosseguir com 200 mg duas vezes ao dia, em associação com no mínimo mais 2 agentes antirretrovirais. VIRAMUNE pode ser administrado com ou sem alimentos.

No tratamento com administração concomitante, as dosagens recomendadas pelos fabricantes devem ser obedecidas, sendo também necessária a monitoração do tratamento.

Pacientes Pediátricos

A dose total diária não deve exceder 400 mg para nenhum paciente. VIRAMUNE pode ser dosado em pacientes pediátricos pela área da superfície corporal (ASC) ou pelo peso corpóreo como segue:

Pela ASC usando a fórmula Mosteller, a dose oral recomendada para pacientes pediátricos de todas as idades é 150 mg/m² uma vez ao dia por 2 semanas; e, a seguir 150 mg/m² 2 vezes ao dia.

Cálculo do volume de VIRAMUNE suspensão oral (10 mg/ml) para adequação de dose em pacientes pediátricos com base em uma superfície corporal de 150 mg/m²:

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Faixa ASC (m ²)	Volume (ml)
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25 +	20

Fórmula Mosteller: ASC (m²) = $\sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$

Pelo peso, a dose oral recomendada para pacientes pediátricos até 8 anos de idade é de 4 mg/kg uma vez ao dia durante os primeiros 14 dias; e, a seguir, 7 mg/kg duas vezes ao dia. Para pacientes de 8 anos ou maiores, recomenda-se a dose de 4 mg/kg uma vez ao dia por 2 semanas; e , a seguir, 4 mg/kg duas vezes ao dia.

Cálculo do volume de VIRAMUNE suspensão oral (10 mg/ml) para ajuste de dose em pacientes pediátricos após duas semanas do período de introdução.

Faixa de peso (kg) para pacientes < 8 anos de idade em uma base de peso corpóreo recebendo 7 mg/kg.	Faixa de peso (kg) para pacientes ≥ 8 anos de idade em uma base de peso corpóreo recebendo 4 mg/kg.	Volume (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79 +	46,88 +	20

Geral:

Os pacientes devem ser advertidos sobre a necessidade de tomar VIRAMUNE todos os dias, conforme a prescrição. Se o paciente não tomar uma das doses, não deve dobrar a dose seguinte, porém tomar a próxima dose o mais rápido possível.

Os testes laboratoriais que incluem testes de função hepática, devem ser realizados antes do início do tratamento com VIRAMUNE e em intervalos regulares durante o tratamento.

Os pacientes que apresentarem erupções cutâneas durante os 14 dias da fase de introdução de 200 mg/dia não devem aumentar a dose de VIRAMUNE até que as erupções cutâneas tenham desaparecido. O tratamento com a dosagem de 200 mg/dia não deve ultrapassar 28 dias, quando um regime antirretroviral alternativo deve ser adotado.

Os pacientes que interromperem o tratamento com VIRAMUNE por mais de 7 dias devem realizar novamente a fase de introdução reiniciando o período de introdução de 2 semanas.

Prevenção da transmissão materno-infantil de HIV-1

Recomenda-se administrar à mulher grávida e ao recém-nascido nas seguintes doses:

Dose materna: uma dose oral única de 200 mg assim que possível após o início do trabalho de parto.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Dose para o recém-nascido: uma dose oral única de 2 mg/kg dentro de 72 horas após o nascimento. Se a mãe tiver recebido sua dose de VIRAMUNE menos de 2 horas antes do nascimento, deve-se administrar ao recém-nascido uma dose oral única de 2 mg/kg de VIRAMUNE suspensão imediatamente após o nascimento e a segunda dose de 2 mg/kg deve ser administrada dentro de 24-72 horas após a primeira dose.

Pacientes portadores de disfunção renal

Em pacientes adultos com disfunção renal sob tratamento com diálise, os resultados farmacocinéticos sugerem que a suplementação com uma dose adicional de 200 mg de VIRAMUNE após cada diálise auxiliaria na compensação dos efeitos da diálise na depuração de VIRAMUNE. Por outro lado, pacientes com depuração de creatinina ≥ 20 ml/min não necessitam de ajustes na dose de VIRAMUNE.

Em pacientes pediátricos com disfunção renal sob tratamento com diálise é recomendado que recebam uma dose adicional de VIRAMUNE que represente 50% da dose diária recomendada de VIRAMUNE suspensão ou comprimidos. Esta dose deverá ajudar a compensar os efeitos na depuração do VIRAMUNE.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes adultos

A experiência pós-comercialização demonstrou que as reações adversas mais graves são: síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, hepatite grave/falência hepática e síndrome de hipersensibilidade, caracterizada por erupções cutâneas associadas a sintomas constitucionais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia complementados com alterações viscerais como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal. As primeiras 18 semanas de tratamento consistem num período crítico que requerem cuidadosa monitoração.

Pele e tecidos subcutâneos

A toxicidade clínica mais comum de VIRAMUNE é a erupção cutânea.

Reações cutâneas graves ou potencialmente letais ocorrem com uma frequência de 2 % (veja tabela 1). Essas reações incluem síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ) e mais raramente, necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ocorrer quase que exclusivamente nas primeiras 6 semanas de tratamento. Com base num denominador de 2861 pacientes de estudos clínicos tratados com VIRAMUNE comprimidos, a incidência total de SSJ foi de 0,3% (9/2861).

As erupções cutâneas ocorrem isoladas ou num contexto de uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por erupções cutâneas associadas a sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia acompanhados de comprometimentos viscerais, tais como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal. Relataram-se casos fatais de síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de hipersensibilidade.

Tabela 1: Risco de erupção cutânea (%) em estudos clínicos controlados com placebo^{1,2} realizados em adultos durante 52 semanas de tratamento³ – sem considerar a causalidade.

	VIRAMUNE n=1374	Placebo n=1331
Eventos de erupções cutâneas de todos os graus ⁴	24,0%	14,9%
Graus 3 ou 4 ⁴	1,7%	0,2%

¹ Estudo clínico 1090: tratamento antirretroviral de base incluindo 3TC para todos os pacientes e combinações de INTRs e IPs.

² Estudos clínicos 1037, 1038 e 1046: tratamento antirretroviral de base incluindo ZDV e ZDV + ddI, e VIRAMUNE isolado em alguns pacientes.

³ % baseada na estimativa de probabilidade de Kaplan-Meyer.

⁴ Sistema de graduação NCI

As erupções cutâneas são normalmente leves a moderadas classificadas como erupções cutâneas eritematosas maculopapulares com ou sem prurido, localizadas no tronco, face e extremidades.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

Relataram-se reações alérgicas (incluindo anafilaxia, angioedema e urticária). A maioria das erupções cutâneas de qualquer gravidade ocorrem dentro das primeiras 6 semanas de tratamento.

Hepatobiliar

As anormalidades mais frequentemente observadas em testes laboratoriais foram elevação nos testes de função hepática, incluindo alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama-glutamil-transferase, bilirrubina total e fosfatase alcalina.

Elevações assintomáticas nos níveis de gama-glutamil-transferase são as mais frequentes. Relataram-se casos de icterícia. Em estudos clínicos, há relatos de casos de pacientes tratados com VIRAMUNE que apresentaram hepatite, hepatotoxicidade grave e potencialmente letal, ocorrendo inclusive casos de hepatite fatal fulminante. Nos estudos clínicos de VIRAMUNE comprimidos, o risco de eventos hepáticos clínicos em um ano foi aproximadamente duas vezes maior em relação ao placebo.

Níveis elevados de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase e/ou soropositividade para hepatite B e/ou C foram associados ao maior risco de eventos adversos hepáticos tanto para o grupo do VIRAMUNE quanto para o grupo controle. O risco de eventos hepáticos em 1 ano de tratamento de VIRAMUNE foi menor que 2% entre os pacientes negativos para hepatite B e/ou C.

A hepatite clínica pode ocorrer isolada ou associada a erupções cutâneas e/ou sintomas constitucionais adicionais.

Pacientes pediátricos

A segurança foi avaliada em 361 pacientes pediátricos infectados por HIV-1, com idades entre 3 dias e 19 anos. A maioria desses pacientes recebeu VIRAMUNE em associação com ZDV ou ddI ou com ZDV+ddI, em dois estudos. Num estudo aberto, 37 pacientes foram acompanhados por um período médio de 33,9 meses (faixa: 6,8 meses a 5,3 anos, incluindo um acompanhamento de longa duração).

Num estudo clínico duplo-cego controlado com placebo, 305 pacientes com idade média de 7 anos (faixa: 10 meses a 19 anos) receberam um tratamento combinado com VIRAMUNE por no mínimo 48 semanas. O tratamento consistiu de doses de 120 mg/m²/dia por 2 semanas e depois prosseguiu com 120 mg/m² duas vezes ao dia.

Os eventos adversos associados ao tratamento com VIRAMUNE mais frequentemente relatados foram similares aos eventos observados nos adultos, com exceção de granulocitopenia, que foi mais observada em crianças. Dois pacientes desses estudos tratados com VIRAMUNE desenvolveram a síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ) ou síndrome de transição entre SSJ e necrólise epidérmica tóxica (NET). Ambos os pacientes recuperaram-se após a interrupção do tratamento com VIRAMUNE.

Em pesquisa pós-comercialização, a anemia foi mais usualmente observada em crianças.

Prevenção da transmissão vertical

A segurança de VIRAMUNE administrado em dose única de 200 mg (duas doses em um estudo) em mulheres grávidas infectadas com HIV durante o trabalho de parto, e uma dose única de 2 mg/kg (6 mg em um estudo) de VIRAMUNE suspensão administrado ao recém-nascido nas primeiras 72 horas de vida, foi avaliada em mais de 950 mães/recém-nascidos em estudos clínicos controlados e randomizados. Os recém-nascidos foram acompanhados da 6^a semana até o 18º mês após a administração da dose única de VIRAMUNE. Observou-se baixa incidência de eventos adversos e de modo similar para VIRAMUNE e para o grupo controle. Não se observaram erupção cutânea grave ou eventos hepáticos relacionados ao VIRAMUNE, tanto na mãe quanto no recém-nascido.

Em resumo, a lista das reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento com VIRAMUNE inclui, por ordem de frequência:

- Reação muito comum (> 1/10): erupção cutânea (*rash*).
- Reação comum (> 1/100 e < 1/10): granulocitopenia, hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, angioedema, urticária), cefaleia, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, hepatite (incluindo hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal), fadiga, febre, exames de função hepática anormais (elevação de: alanina aminotransferase, transaminases, aspartato aminotransferase, gama-glutamil-transferase, enzimas hepáticas, hipertransaminasemia).
- Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): anemia, reação anafilática, icterícia, síndrome de *Stevens-Johnson*/necrólise epidérmica tóxica (que pode ser fatal), urticária, edema angioneurótico, mialgia, artralgia, redução do fósforo no sangue, elevação da pressão arterial.

VIRAMUNE PROFISSIONAL

– Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): erupção cutânea relacionada ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos. hepatite fulminante (que pode ser fatal).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se conhece antídoto para superdose de VIRAMUNE. Relataram-se casos de superdose de VIRAMUNE comprimidos com doses de 800 a 6000 mg por dia por até 15 dias.

Os pacientes apresentaram edema, eritema nodoso, fadiga, febre, cefaleia, insônia, náusea, infiltração pulmonar, erupção cutânea, vertigem, vômito, aumento de transaminases e perda de peso. Todos os sintomas diminuíram após interrupção do tratamento com VIRAMUNE.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0367.0106

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286 – Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.
Columbus – Estados Unidos

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



20130107
C13-01

Histórico de alteração para a bula

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data de Notificação/ Petição	Data de Aprovação da Petição	Itens alterados
0273897130	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula
---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS