

## 1.NOME DO MEDICAMENTO

Nevirapina Farmoz 200 mg comprimidos

## 2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3.FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimidos esbranquiçados ou amarelo pálido, em forma de cápsula, biconvexos, ranhurados de ambos os lados e gravados com “H” numa das faces do comprimido e “7” na outra.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

## 4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Nevirapina Farmoz está indicada em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com o VIH-1 (ver secção 4.4).

A maioria da experiência com Nevirapina Farmoz é em combinação com inibidores nucleósidos da transcriptase reversa. A opção por uma terapia subsequente, após utilização de Nevirapina Farmoz, deve ser baseada na experiência clínica e nos testes de resistência (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Nevirapina Farmoz deve ser administrada por médicos que tenham experiência no tratamento de infeções por VIH.

#### Posologia

Doentes com 16 ou mais anos de idade

A dose recomendada de Nevirapina Farmoz é de um comprimido de 200 mg por dia durante os primeiros 14 dias (este período de indução deve ser utilizado, dado ter-se observado que diminuía a frequência de erupção cutânea), seguido de um comprimido de 200 mg duas vezes por dia, associado com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais.

Se o doente se esqueceu de tomar uma dose e ainda não tiverem passado mais do que 8 horas após a hora normal de toma, deve tomar a dose esquecida logo que possível. Caso já tenham passado mais do que 8 horas, então o doente deve apenas tomar a dose seguinte no horário normal.

#### Considerações sobre o manuseamento da dose

Os doentes com erupção cutânea durante o período de 14 dias de indução com 200 mg/dia não devem ser submetidos a aumento da dose de Nevirapina Farmoz enquanto a erupção cutânea não tiver desaparecido. A erupção cutânea isolada deverá ser objeto de monitorização cuidadosa (ver secção 4.4). A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de subexposição e resistência.

Os doentes que interrompem a posologia de nevirapina por mais de 7 dias deverão recomeçar o regime de indução recomendado, utilizando o período de indução de duas semanas.

Existem toxicidades que exigem a interrupção da terapêutica com Nevirapina Farmoz (ver secção 4.4).

#### Populações especiais

##### Idosos

Nevirapina não foi especificamente investigada em doentes com mais de 65 anos de idade.

##### Compromisso renal

Nos doentes com disfunção renal que necessitem de fazer diálise, recomenda-se a administração de uma dose adicional de 200 mg de nevirapina após cada tratamento de diálise. Doentes com  $\text{Clcr} \geq 20$  ml/min não necessitam de ajuste de dose, ver secção 5.2.

##### Compromisso hepático

Nevirapina não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeira a moderada (ver secções 4.4 e 5.2).

##### População pediátrica

Na sequência do esquema posológico acima descrito, os comprimidos de Nevirapina Farmoz 200 mg são apropriados para crianças maiores, em particular adolescentes, com menos de 16 anos que pesem 50 Kg ou mais ou cuja área de superfície corporal seja superior a  $1,25 \text{ m}^2$  de acordo com a fórmula de Mosteller. Para as crianças neste grupo etário com menos de 50 Kg ou cuja superfície corporal seja inferior a  $1,25 \text{ m}^2$ , encontram-se disponíveis formulações de suspensão oral, as quais poderão ser doseadas de acordo com o peso corporal ou com a superfície corporal.

##### Crianças com idade inferior a 3 anos

Para doentes com idade inferior a 3 anos e para todas as restantes faixas etárias, encontram-se disponíveis no mercado suspensões orais de libertação imediata (Ver o respetivo Resumo das Características do Medicamento).

### Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados com líquido e não devem ser esmagados ou mastigados. Nevirapina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Readministração a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por erupção cutânea grave, erupção cutânea com sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica associada à nevirapina.
- Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou quando num pré-tratamento os níveis de AST ou ALT tenham sido superiores a 5 vezes o limite superior do normal (> 5 LSN) até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados (< 5 LSN).
- Readministração a doentes que tenham apresentado níveis de AST ou ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (5 LSN) durante a terapêutica com nevirapina, e uma recorrência das alterações da função hepática com a readministração de nevirapina (ver secção 4.4).
- Administração simultânea de preparações à base de plantas hipericão (*Hypericum perforatum*), dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos da nevirapina (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nevirapina Farmoz deverá ser usado unicamente com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

Nevirapina Farmoz não deverá ser utilizado como único antirretroviral ativo, uma vez que a monoterapia com qualquer antirretroviral demonstrou resultar em resistência viral.

As primeiras 18 semanas de terapêutica com nevirapina constituem um período crítico que exige uma monitorização cuidadosa dos doentes para excluir a potencial ocorrência de reações cutâneas graves e potencialmente fatais (incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NEP)) e de hepatite/insuficiência hepática graves. O risco de reações hepáticas e cutâneas ocorre com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, o risco de qualquer acontecimento hepático continua após este período e a monitorização deve continuar com intervalos
---

frequentes. O género feminino e as contagens de CD4+ elevadas ( $> 250$  células/mm<sup>3</sup> em mulheres adultas e  $> 400$  células/mm<sup>3</sup> em homens adultos) no início do tratamento com a nevirapina, em doentes não tratados, está associado a colocar os doentes em maior risco de reações adversas hepáticas se o doente tiver um ANR VIH-1 plasmático detetável – concentrações  $\geq 50$  cópias / ml no início da nevirapina. Dado ter sido observada hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, nos estudos controlados e não controlados, essencialmente em doentes com carga viral VIH-1 plasmática  $\geq 50$  cópias/ml, a nevirapina não deve ser iniciada em mulheres adultas com contagens de células CD4+ superiores a 250 células/mm<sup>3</sup> ou em homens adultos com contagens de células CD4+ superiores a 400 células/mm<sup>3</sup> em doentes com ARN VIH-1 presente no plasma, a não ser que o benefício seja superior ao risco.

Em alguns casos, a lesão hepática progrediu apesar da descontinuação do tratamento. Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite, reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade, devem descontinuar a nevirapina e procurar uma avaliação médica imediata.

A nevirapina não deve ser reiniciada após ocorrência de reações hepáticas graves, cutâneas ou de hipersensibilidade (ver secção 4.3).

A dose deverá ser rigorosamente cumprida, especialmente durante o período de 14 dias de indução (ver secção 4.2).

### Reações cutâneas

Registaram-se reações cutâneas graves e potencialmente fatais, incluindo casos fatais, em doentes tratados com nevirapina, principalmente durante as primeiras 6 semanas de tratamento. Estas reações incluíram casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reações de hipersensibilidade caracterizadas por erupção cutânea, sintomas constitucionais e envolvimento visceral. Deverá proceder-se a uma monitorização intensiva dos doentes durante as primeiras 18 semanas de tratamento. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados no caso de ocorrência de uma erupção cutânea isolada. A nevirapina deverá ser definitivamente suspensa em qualquer doente que apresente erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada por sintomas constitucionais (tais como febre, formação de vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, dores musculares ou articulares ou mal-estar generalizado), incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. A nevirapina deverá ser definitivamente suspensa em qualquer doente que apresente reação de hipersensibilidade (caracterizada por erupção cutânea associada a sintomas constitucionais com envolvimento visceral, como hepatite, eosinofilia, granulocitopénia e disfunção renal) (ver secção 4.4).

A administração de nevirapina acima da dose recomendada pode aumentar a frequência e a gravidade das reações cutâneas, tais como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.

Foi observada rabdomiólise em doentes que sofreram reações cutâneas e/ou hepáticas associadas ao uso de nevirapina.

A utilização concomitante da prednisona (40 mg/dia durante os primeiros 14 dias de administração de nevirapina) não diminuiu a incidência da erupção cutânea associada à nevirapina e durante as primeiras 6 semanas de tratamento com a nevirapina pode estar associada a um aumento da incidência e gravidade da erupção cutânea.

Identificaram-se alguns fatores de risco para o desenvolvimento de reações cutâneas graves, que incluem o não seguimento da posologia inicial de 200 mg por dia durante o período de indução e um atraso longo entre os sintomas iniciais e a consulta médica. As mulheres parecem apresentar um maior risco que os homens para desenvolver erupção cutânea, quer recebam ou não a terapêutica com nevirapina.

Os doentes deverão ser instruídos de que a erupção cutânea constitui o sintoma de toxicidade mais relevante da nevirapina. Os doentes deverão ser aconselhados a informar imediatamente o médico caso ocorra qualquer erupção cutânea e evitar atrasos entre os sintomas iniciais e a consulta médica. A maioria das erupções cutâneas associadas com a nevirapina ocorre durante as primeiras 6 semanas após o início do tratamento. Consequentemente, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa dos doentes em caso de aparecimento de erupção cutânea durante este período. Os doentes deverão ser avisados de que o aumento escalonado da dose não se verificará em caso de ocorrência de qualquer erupção cutânea durante o período de indução de duas semanas, até que a erupção cutânea desapareça.

A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de exposição insuficiente e resistência.

Qualquer doente que apresente erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada por sintomas constitucionais tais como febre, formação de vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, dores musculares ou articulares ou mal-estar generalizado deverá interromper o medicamento e procurar uma avaliação médica imediata. Nestes doentes, a terapêutica com nevirapina não pode ser reiniciada.

Se os doentes apresentarem suspeita de erupção cutânea associada à nevirapina, devem ser efetuados testes de função hepática. Nos doentes com elevações moderadas ou graves (AST ou ALT > 5 LSN) a terapêutica com nevirapina deve ser definitivamente interrompida.

Caso ocorra reação de hipersensibilidade caracterizada por erupção cutânea com sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, com envolvimento visceral tal como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal, deve suspender-se definitivamente a administração de nevirapina e não se proceder à sua reintrodução (ver secção 4.3).

### Reações hepáticas

Ocorreram casos de hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite fulminante fatal, em doentes tratados com nevirapina. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico que requer uma monitorização cuidadosa. O risco de reacções hepáticas ocorre com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, continua o risco após este período e a monitorização deve continuar durante o tratamento, com intervalos regulares.

Foi observada rabdomiólise em doentes que sofreram reacções cutâneas e/ou hepáticas associadas ao uso de nevirapina.

Níveis aumentados de AST ou ALT > 2,5 LSN e/ou coinfeção pelos vírus das hepatites B e/ou C no início da terapêutica antirretroviral estão associados a um aumento do risco de ocorrência de efeitos adversos hepáticos, durante a terapêutica antirretroviral em geral, incluindo regimes contendo nevirapina.

O sexo feminino e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina em doentes não tratados estão associados a um risco aumentado de reacções adversas hepáticas. As mulheres apresentam um risco 3 vezes superior, relativamente aos homens, de acontecimentos hepáticos sintomáticos, frequentemente associados a erupção cutânea (5,8% vs 2,2%), e os doentes não tratados com níveis plasmáticos de ANR VIH-1 detetáveis e com contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina apresentam um maior risco de acontecimentos hepáticos sintomáticos com a nevirapina. Numa análise retrospectiva, com predominância de doentes com carga viral VIH-1 plasmática  $\geq 50$  cópias/ml, as mulheres com contagens de CD4+ >250 células/mm<sup>3</sup> apresentavam um risco 12 vezes superior de reacções hepáticas sintomáticas, comparativamente a mulheres com contagens de CD4+ <250 células/mm<sup>3</sup> (11,0% vs 0,9%). Foi observado um risco aumentado em homens com ANR VIH-1 plasmático e contagens de CD4+ > 400 células/mm<sup>3</sup> (6,3% vs 1,2% para os homens com contagens de CD4+ < 400 células/mm<sup>3</sup>). Este aumento de risco para a toxicidade com base no ponto de viragem da contagem de CD4+ não foi detetado, em doentes com carga viral plasmática não detetável (i.e. < 50 cópias/ml).

Os doentes deverão ser informados de que as reacções hepáticas constituem um dos aspetos mais relevantes de toxicidade da nevirapina, requerendo uma monitorização cuidadosa no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento. Deverão também ser informados de que, perante a ocorrência de sintomas sugestivos de hepatite, deverão descontinuar a nevirapina e procurar imediatamente uma avaliação médica, que deverá incluir provas de função hepática.

### Monitorização hepática

Os testes químicos clínicos, que incluem testes da função hepática, devem ser realizados antes do início da terapêutica com nevirapina e a intervalos apropriados durante a terapêutica.

Têm sido referidas alterações dos testes da função hepática durante a administração de nevirapina, algumas durante as primeiras semanas de tratamento.

Têm sido frequentemente descritas elevações assintomáticas das enzimas hepáticas, que não constituem necessariamente uma contra-indicação ao uso de nevirapina. Aumentos assintomáticos da  $\gamma$ -GT não constituem uma contra-indicação para prosseguir com a terapêutica.

A monitorização dos testes hepáticos deverá ocorrer de duas em duas semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento, no 3º mês e, subsequentemente, de um modo regular. Deverá proceder-se à monitorização dos testes hepáticos caso o doente apresente sinais ou sintomas sugestivos de hepatite e/ou de reações de hipersensibilidade.

Caso a AST ou a ALT > 2,5 LSN antes ou durante o tratamento, deverá proceder-se à monitorização dos testes hepáticos com maior frequência durante as visitas clínicas regulares. A nevirapina não deve ser administrada a doentes quando num pré-tratamento apresentaram valores de AST ou ALT > 5 LSN até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados para < 5 LSN (ver secção 4.3).

Médico e doente deverão estar alerta relativamente a sinais prodrómicos ou a sinais de hepatite, tais como anorexia, náuseas, icterícia, bilirrubinúria, acolia, hepatomegália ou sensibilidade hepática. Os doentes deverão ser instruídos para procurar imediatamente auxílio médico nesta eventualidade.

Caso a AST ou a ALT aumentem para valores > 5 LSN durante o tratamento, deverá proceder-se à suspensão imediata do tratamento com nevirapina. Caso a AST e a ALT retomem os valores basais e se o doente não apresentar sinais clínicos ou sintomas de hepatite, erupção cutânea, sintomas constitucionais ou outros sintomas sugestivos de disfunção do órgão, poderá ser possível reintroduzir a nevirapina, analisando a situação caso a caso, no regime posológico inicial de 200 mg/dia durante 14 dias, seguidos de 400 mg/dia. Nestes casos, é necessária uma monitorização mais frequente da função hepática. Caso se observe uma recorrência das alterações da função hepática, a nevirapina deverá ser suspensa definitivamente.

Caso se desenvolva uma hepatite clínica, caracterizada por anorexia, vómitos, icterícia e por resultados laboratoriais (tais como anomalias moderadas ou graves dos testes da função hepática (à exceção da  $\gamma$ -GT), deverá suspender-se definitivamente a administração de nevirapina. Nevirapina não deve ser readministrado a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por hepatite clínica associada à nevirapina.

### Doença Hepática

A segurança e eficácia de nevirapina não foram estabelecidas para doentes com sérios problemas hepáticos subjacentes. Nevirapina está contra-indicado em doentes com grave compromisso da função hepática (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Os resultados farmacocinéticos sugerem que a administração de nevirapina a doentes com disfunção

hepática moderada (Child-Pugh B) deve ser feita com precaução. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica de combinação antirretroviral, apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes Medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite ativa crónica, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada, e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

### Outras advertências

Profilaxia pós-exposição: Foram notificados casos de hepatotoxicidade grave, incluindo compromisso hepático necessitando de transplante em indivíduos não infetados pelo VIH que receberam doses múltiplas de nevirapina no contexto de profilaxia pós-exposição (PPE), uma utilização não aprovada.

A administração de nevirapina não foi avaliada em qualquer estudo específico sobre PPE, especialmente no que diz respeito ao período de duração do tratamento, pelo que é fortemente desencorajada.

A terapêutica de combinação com nevirapina não constitui um tratamento curativo de doentes infetados por VIH-1; os doentes poderão continuar a sofrer as doenças associadas com um estado avançado de infeção por VIH-1, incluindo infeções oportunistas.

A terapêutica de combinação com nevirapina não demonstrou eliminar o risco de transmissão do VIH- 1 a terceiros, por contacto sexual ou sangue contaminado.

Os métodos hormonais de contraceção, à exceção do acetato de depomedroxiprogesterona (ADMP), não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher tratada com nevirapina, uma vez que a nevirapina pode diminuir a concentração plasmática destes medicamentos. Por esta razão e para reduzir o risco de transmissão do VIH, é recomendada a contraceção de barreira (ex. preservativos). Por outro lado, quando é utilizada terapêutica hormonal pós-menopausa durante a administração de nevirapina, os seus efeitos terapêuticos devem ser monitorizados.

A terapêutica de associação antirretroviral foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease, a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com fatores individuais, tais como a idade avançada, e com fatores relacionados com o medicamento, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição

do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8).

Em estudos clínicos, nevirapina foi associada a um aumento do colesterol HDL e a uma melhoria geral da proporção entre colesterol HDL e colesterol total. Contudo, na ausência de estudos específicos com nevirapina sobre a modificação do risco cardiovascular em doentes infetados pelo VIH, o impacto clínico destes resultados é desconhecido. O principal fator de seleção de medicamentos antirretrovirais deve ser a sua eficácia antiviral.

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Os dados farmacocinéticos disponíveis sugerem que o uso concomitante de rifampicina e nevirapina não é recomendado. Deste modo, não é recomendado combinar os seguintes compostos com Nevirapina Farmoz: efavirenz, cetoconazol, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (em combinação com cobicistat), atazanavir (em combinação com ritonavir), boceprevir, fosamprenavir (se não coadministrado com ritonavir em baixa dose) (ver secção 4.5).

A granulocitopenia está frequentemente associada com a zidovudina. Por essa razão, os doentes que sejam tratados concomitantemente com nevirapina e zidovudina, e especialmente doentes pediátricos e doentes que sejam tratados com doses mais elevadas de zidovudina ou doentes com baixa reserva de massa óssea, particularmente aqueles com doença VIH avançada, apresentam um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A nevirapina é um indutor do CYP3A e potencialmente do CYP2B6, ocorrendo a indução máxima entre 2 a 4 semanas após o início da terapêutica de dose múltipla.

Os compostos que utilizam esta via metabólica poderão sofrer um decréscimo das concentrações plasmáticas quando administrados concomitantemente com nevirapina. Recomenda-se por isso uma monitorização cuidadosa da eficácia terapêutica dos medicamentos metabolizados pelo citocromo P450, quando administrados em combinação com nevirapina.

A absorção da nevirapina não é afetada pelos alimentos, antiácidos ou medicamentos formulados com um agente tamponante alcalino.

Os dados de interação são apresentados como valor da média geométrica, com um intervalo de confiança de 90% (IC 90%), sempre que estes dados estiverem disponíveis.

ND = Não Determinável, ↑ = aumentado, ↓ = diminuído, ↔ = Sem efeito

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações relativamente à administração concomitante
<b>MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		
<b>Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs)</b>		
Didanosina 100-150 mg duas vezes por dia	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C <sub>min</sub> ND Didanosina C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Emtricitabina	Emtricitabina não é um inibidor das enzimas CYP 450 humanas.	Emtricitabina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Abacavir	O abacavir não mostrou inibir as iso-formas do citocromo P450 em microsomas de fígado humano.	Abacavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Lamivudina 150 mg, duas vezes por dia	A não alteração da depuração aparente da lamivudina, nem do seu volume de distribuição, sugerem não haver efeito de indução da nevirapina na depuração de lamivudina.	Lamivudina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Estavudina 30/40 mg, duas vezes ao dia	Estavudina AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Estavudina C <sub>min</sub> ND Estavudina C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86-1,03)	Estavudina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

	Nevirapina: comparativamente com os controlos históricos, os níveis parecem permanecer inalterados	
Tenofovir 300 mg, uma vez dia	Os níveis plasmáticos de tenofovir permanecem inalterados quando coadministrado com nevirapina.  Os níveis plasmáticos de nevirapina não foram alterados pela coadministração de tenofovir.	Tenofovir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Zidovudina 100-200mg, três vezes ao dia	Zidovudina AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudina C <sub>min</sub> ND Zidovudina C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49-1,04)  Nevirapina: a zidovudina não tem efeito na sua farmacocinética.	Zidovudina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.  A granulocitopenia está frequentemente associada com a zidovudina. Por essa razão, os doentes que sejam tratados concomitantemente com nevirapina e zidovudina, e especialmente doentes pediátricos e doentes que sejam tratados com doses mais elevadas de zidovudina ou doentes com baixa reserva de massa óssea, particularmente aqueles com doença VIH avançada, apresentam um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente.
Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez dia	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Não se recomenda a administração concomitante de efavirenz e nevirapina, uma vez que a toxicidade é aditiva e não há benefício em termos de eficácia, comparativamente a cada ITRNN isolado.
Delavirdina	A interação não foi estudada.	Não se recomenda a administração concomitante de nevirapina com ITRNNs (ver secção 4.4).

Etravirina	O uso concomitante de etravirina com nevirapina pode causar uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de etravirina e perda do efeito terapêutico da etravirina.	Não se recomenda a administração concomitante de nevirapina com ITRNNs (ver secção 4.4).
Rilpivirina	A interação não foi estudada.	Não se recomenda a administração concomitante de nevirapina com ITRNNs (ver secção 4.4).
<b>Inibidores da protease (IP)</b>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez dia 400/100 mg, uma vez dia	<p><u>Atazanavir/r 300/100mg:</u>            Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71)            Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40)            Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg:</u>            Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02)            Atazanavir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60)            Atazanavir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24)            (comparativamente com 300/100mg sem nevirapina)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34)            Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43)            Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Não é recomendado coadministrar atazanavir/ritonavir e nevirapina (ver secção 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57)            Darunavir C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32)            Darunavir C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44)            Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82)            Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Fosamprenavir 1400 mg, duas vezes por dia	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80)            Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85)            Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)            Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49)            Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Não se recomenda a administração concomitante de fosamprenavir e nevirapina se fosamprenavir não for administrado concomitantemente com ritonavir (ver secção 4.4)

<p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg, duas vezes por dia</p>	<p>Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)          Amprenavir C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96)          Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)          Nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35)          Nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	<p>Fosamprenavir/ritonavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg, duas vezes por dia</p>	<p><u>Doentes adultos:</u>          Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)          Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74)          Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	<p>Em combinação com nevirapina é recomendado um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) ou 500/125mg (5 comprimidos com 100/25mg cada) duas vezes por dia com alimentos. Não é necessário ajustar a dose de nevirapina quando coadministrado com lopinavir.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (solução oral) 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia</p>	<p><u>Doentes pediátricos:</u>          Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)          Lopinavir C<sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82)          Lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64-1,16)</p>	<p>A dose de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 300/75 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia com alimentos, quando administrado concomitantemente com nevirapina em crianças, principalmente em doentes com suspeita de uma redução da suscetibilidade a lopinavir/ritonavir.</p>
<p>Ritonavir 600 mg, duas vezes por dia</p>	<p>Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07)          Ritonavir C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14)          Ritonavir C<sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapina: A coadministração de ritonavir não conduz a qualquer alteração clinicamente relevante nos níveis plasmáticos de nevirapina.</p>	<p>Ritonavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>
<p>Saquinavir/ritonavir</p>	<p>Os limitados dados disponíveis com as cápsulas moles de saquinavir potenciado com ritonavir não sugerem qualquer interação clinicamente significativa entre o saquinavir potenciado com ritonavir e a nevirapina.</p>	<p>Saquinavir/ritonavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg, duas vezes por dia	Não foi realizado qualquer estudo específico de interação fármaco-fármaco. Os escassos dados disponíveis, obtidos de um estudo de fase IIa em doentes infetados com VIH demonstraram uma diminuição clinicamente não significativa de 20% da C <sub>min</sub> do tipranavir.	Tipranavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
<b>Inibidores de entrada</b>		
Enfuvirtide	Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o enfuvirtide e a nevirapina, devido à via metabólica.	Enfuvirtide e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Maraviroc 300 mg uma vez dia	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C <sub>min</sub> ND Maraviroc C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) Comparativamente aos controlos históricos  As concentrações de nevirapina não foram analisadas; não é esperado qualquer efeito.	Maraviroc e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
<b>Inibidores da integrase</b>		
Elvitegravir/cobicistat	Não foi estudada a interação. O cobicistat, um inibidor do citocromo P450 3A, inibe significativamente as enzimas hepáticas, assim como outras vias metabólicas. Deste modo, a coadministração resultaria provavelmente em níveis plasmáticos alterados de cobicistat e nevirapina.	A co administração de nevirapina com elvitegravir em combinação com cobicistat não é recomendada (ver secção 4.4)
Raltegravir 400 mg, duas vezes por dia	Não existem dados clínicos disponíveis. Não é esperada interação, tendo em conta a via metabólica do raltegravir.	Raltegravir e nevirapina podem ser coadministrado sem ajuste de dose.
<b>Antibacterianos</b>		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64)	A exposição à claritromicina diminuiu significativamente e a exposição ao metabolito 14-OH aumentou. Devido à fraca

	<p>Claritromicina <math>C_{max}</math> ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina <math>C_{min}</math> ↔ 0 (0,68-1,49)</p> <p>Metabolito 14-OH claritromicina <math>C_{max}</math> ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1,26</p> <p>Nevirapina <math>C_{min}</math> ↑ 1,28</p> <p>Nevirapina <math>C_{max}</math> ↑ 1,24</p> <p>Comparativamente aos controlos históricos.</p>	<p>atividade do metabolito ativo da claritromicina contra <i>Mycobacterium aviumintracellulare</i> complex a atividade total contra o patogénio pode estar alterada. Devem ser consideradas alternativas à claritromicina, tais como a azitromicina. Recomenda-se monitorização para as alterações hepáticas.</p>
<p>Rifabutina 150 ou 300 mg uma vez dia</p>	<p>Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40)</p> <p>Rifabutina <math>C_{min}</math> ↔ 1,07 (0,84-1,37)</p> <p>Rifabutina <math>C_{max}</math> ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina <math>C_{min}</math> ↑ 1,22 (0,86-1,74)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutina <math>C_{max}</math> ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Foi notificado um aumento clinicamente não relevante da depuração aparente da nevirapina (em 9%) comparativamente a dados históricos.</p>	<p>Não foram observados efeitos nos parâmetros farmacocinéticos médios da rifabutina e da nevirapina. Rifabutina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose. No entanto, devido à elevada variabilidade interdoente, poderá ocorrer aumento da exposição à rifabutina em alguns doentes, com aumento do risco de toxicidade da rifabutina. Assim, recomenda-se precaução na administração concomitante.</p>
<p>Rifampicina 600 mg uma vez dia</p>	<p>Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28)</p> <p>Rifampicina <math>C_{min}</math> ND</p> <p>Rifampicina <math>C_{max}</math> ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0,42</p> <p>Nevirapina <math>C_{min}</math> ↓ 0,32</p> <p>Nevirapina <math>C_{max}</math> ↓ 0,50</p> <p>Comparativamente aos controlos históricos.</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante de rifampicina e nevirapina (ver secção 4.4). Caso haja necessidade de tratar um doente coinfectado com tuberculose que esteja a fazer um regime com nevirapina, deverá, em alternativa, ser considerada a coadministração de rifabutina.</p>
<p>Antifúngicos</p>		
<p>Fluconazol 200 mg uma vez dia</p>	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01)</p>	<p>Devido ao risco de exposição aumentada à nevirapina,</p>

	<p>Fluconazol <math>C_{min} \leftrightarrow 0,93</math> (0,86-1,01)  Fluconazol <math>C_{max} \leftrightarrow 0,92</math> (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapina: exposição: <math>\uparrow 100\%</math> comparativamente aos dados históricos, em que a nevirapina foi administrada isoladamente.</p>	<p>recomenda-se precaução caso os medicamentos sejam administrados concomitantemente e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.</p>
<p>Itraconazol 200 mg uma vez dia</p>	<p>Itraconazol AUC <math>\downarrow 0,39</math>  Itraconazol <math>C_{min} \downarrow 0,13</math>  Itraconazol <math>C_{max} \downarrow 0,62</math></p> <p>Nevirapina: não foram encontradas alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da nevirapina.</p>	<p>Deve ser considerado um aumento da dose do itraconazol quando estes dois fármacos são administrados concomitantemente.</p>
<p>Cetoconazol 400 mg uma vez dia</p>	<p>Cetoconazol AUC <math>\downarrow 0,28</math> (0,20-0,40)  Cetoconazol <math>C_{min}</math> ND  Cetoconazol <math>C_{max} \downarrow 0,56</math> (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapina: níveis plasmáticos: <math>\uparrow 1,15-1,28</math> comparativamente aos controlos históricos.</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante de cetoconazol e nevirapina.</p>
<p>Antivirais para a Hepatite crónica B e C</p>		
<p>Adefovir</p>	<p>Resultados de estudos in vitro mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por adefovir (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida. Adefovir não influenciou nenhuma das isoformas CYP comuns conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo humano de medicamentos e é excretado por via renal. Não é esperada interacção medicamentosa clinicamente significativa.</p>	<p>Adefovir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>
<p>Boceprevir</p>	<p>Boceprevir é parcialmente metabolizado pelo CYP3A4/5. A coadministração de boceprevir com medicamentos que induzam ou inibam o CYP3A4/5 pode aumentar</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante de boceprevir e nevirapina (ver secção 4.4).</p>

	ou diminuir a exposição. As concentrações plasmáticas de vale de boceprevir decresceram quando administrado com um ITRNN com uma via metabólica semelhante à da nevirapina. O resultado clínico desta redução de concentrações mínimas de boceprevir não foi directamente avaliado.	
Entecavir	O entecavir não é um substrato, um indutor ou inibidor de enzimas do citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de entecavir, não se espera nenhuma interacção medicamentosa clinicamente significativa.	Entecavir e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Interferões (interferões alfa 2a peguilado e alfa 2b)	Os interferões não têm efeitos conhecidos sobre CYP 3A4 ou 2B6. Não é esperada nenhuma interacção medicamentosa clinicamente significativa.	Interferões e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Ribavirina	Os resultados de estudos in vitro mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por ribavirina (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450, e não há evidências de estudos de toxicidade de que a ribavirina induza as enzimas hepáticas. Não é esperada nenhuma interacção medicamentosa clinicamente significativa.	Ribavirina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Telaprevir	Telaprevir é metabolizado no fígado pela CYP3A e é um substrato da glicoproteína-P. Outras enzimas podem estar envolvidas no metabolismo. A coadministração de telaprevir e medicamentos que induzem a CYP3A e/ou gpP pode diminuir as concentrações plasmáticas de telaprevir. Não foi realizado nenhum estudo de	Devem ser tomadas precauções na coadministração de telaprevir com nevirapina. Deve ser considerado um ajuste da dose de telaprevir, se coadministrado com nevirapina.

	<p>interação medicamentosa de telaprevir com nevirapina, no entanto, estudos de interação de telaprevir com um ITRNN com uma via metabólica semelhante à da nevirapina demonstrou níveis reduzidos de ambos. Resultados de estudos de IM de telaprevir com efavirenz indicam que deve haver precaução na coadministração telaprevir com indutores do citocromo P450.</p>	
Telbivudina	<p>Telbivudina não é um substrato, indutor ou inibidor do sistema enzimático da enzima citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de telbivudina, não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.</p>	<p>Telbivudina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Cimetidina	<p>Cimetidina: não foi verificado nenhum efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos da cimetidina. Nevirapina <math>C_{min}</math> ↑ 1,07</p>	<p>Cimetidina e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>
<b>ANTITROMBÓTICOS</b>		
Varfarina	<p>A interação entre a nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com possibilidade tanto de aumento como de decréscimo do tempo de coagulação quando usados concomitantemente.</p>	<p>É necessária uma monitorização apertada dos níveis de anticoagulação.</p>
<b>CONTRACETIVOS</b>		
<p>Acetato de depomedroxiprogesterona (ADMP) 150 mg, cada 3 meses</p>	<p>DMPA AUC ↔ DMPA <math>C_{min}</math> ↔ DMPA <math>C_{max}</math> ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina <math>C_{max}</math> ↑ 1,20</p>	<p>A coadministração de nevirapina não alterou os efeitos do DMPA na supressão da ovulação. DMPA e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>
<p>Etinilestradiol (EE) 0,035 mg</p>	<p>EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE <math>C_{min}</math> ND EE <math>C_{max}</math> ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)</p>	<p>Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher</p>
<p>Noretindrona (NET)</p>	<p>NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93)</p>	

1,0 mg uma vez dia	NET C <sub>min</sub> ND NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	tratada com nevirapina (ver secção 4.4). Não foi analisada a segurança e eficácia de outros contraceptivos hormonais (formas orais ou outras formas de administração), que não o DMPA, para as doses habitualmente utilizadas.
<b>ANALGÉSICOS/OPIÓIDES</b>		
Doseamento Individual de Metadona por Doente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadona C <sub>min</sub> ND Metadona C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Os doentes a tomar metadona que iniciem terapêutica com nevirapina devem ser monitorizados para o aparecimento de abstinência e a dose de metadona deverá ser devidamente ajustada.
<b>PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS</b>		
Hipericão	Os níveis plasmáticos da nevirapina podem ser reduzidos pela administração concomitante de produtos contendo hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Tal deve-se à indução de enzimas de metabolização de medicamentos e/ou de proteínas de transporte pelo hipericão.	Preparações à base de plantas contendo hipericão e nevirapina não devem ser coadministrados (ver secção 4.3). Se o doente já se encontrar a tomar hipericão, verificar os níveis de nevirapina e, se possível, os níveis virais, e suspender a administração de hipericão. Os níveis de nevirapina poderão aumentar depois da suspensão de hipericão. A posologia de nevirapina poderá necessitar de ser ajustada. O efeito indutor poderá manter-se durante um mínimo de 2 semanas após suspensão da terapêutica com hipericão.

Outras informações:

Metabolitos da nevirapina: Estudos utilizando microssomas hepáticos humanos indicaram que a formação dos metabolitos hidroxilados da nevirapina não era afetada pela presença de dapsona, rifabutina, rifampicina e trimetoprim/sulfametoxazol. O cetoconazol e a eritromicina inibiram significativamente a formação de metabolitos hidroxilados da nevirapina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Mulheres em idade fértil não devem utilizar contraceptivos orais como único método para prevenir uma gravidez, uma vez que a nevirapina pode diminuir as concentrações plasmáticas destes medicamentos (ver secções 4.4 e 4.5).

### Gravidez

Os dados atualmente disponíveis relativos à mulher grávida não sugerem toxicidade malformativa ou fetal/neonatal. Até ao momento, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Não foi detetada qualquer teratogenicidade nos estudos sobre reprodução realizados na rata e coelha grávidas (ver secção 5.3). Não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida.

Recomenda-se precaução quando a nevirapina é prescrita a mulheres grávidas (ver secção 4.4). Como a hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4 acima de 250 células/mm<sup>3</sup>, e com ARN VIH-1 detetável no plasma (50 cópias/ml ou mais), estas precauções devem ser tidas em consideração na decisão terapêutica (ver secção 4.4). Não existe evidência suficiente para comprovar que a ausência de um risco acrescido de toxicidade, observado em mulheres previamente tratadas que iniciam nevirapina com uma carga viral não detetável (menos de 50 cópias /ml de VIH-1 no plasma) e contagem de células CD4 acima de 250 células/mm<sup>3</sup>, também se aplique a mulheres grávidas. Todos os estudos aleatorizados relacionados especificamente com este tópico excluíram mulheres grávidas e nos estudos coorte e meta-análises as mulheres grávidas estavam sub-representadas.

### Amamentação

A nevirapina atravessa facilmente a placenta, sendo detetada no leite materno.

Recomenda-se que as mães infetadas com o VIH não amamentem os filhos, a fim de evitar o risco de transmissão pós-natal por VIH; recomenda-se ainda que as mães devem interromper o aleitamento caso sejam submetidas a tratamento com nevirapina.

### Fertilidade

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, verificou-se uma diminuição da fertilidade nos ratos.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos específicos acerca da capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas.

No entanto, os doentes devem ser avisados de que podem sofrer de reações adversas tais como fadiga durante o tratamento com nevirapina. Consequentemente, recomenda-se precaução na condução de veículos ou manuseamento de máquinas. Se os doentes sentirem fadiga devem evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou manuseamento de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência e relacionadas com a terapêutica com nevirapina, em todos os estudos clínicos, consistiram em erupção cutânea, reações alérgicas, hepatite, testes da função hepática alterados, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fadiga, febre, cefaleias e mialgia.

A experiência de pós-comercialização mostrou que as reações adversas mais graves consistem na síndrome de Stevens-Johnson, na necrólise epidérmica tóxica, hepatite/compromisso hepático grave e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos caracterizadas por erupção cutânea com sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia com envolvimento visceral tal como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal). As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

### Resumo das reações adversas em formato tabelar

As seguintes reações adversas foram notificadas e podem ter uma relação causal com a administração de nevirapina. As frequências estimadas são baseadas numa pool de dados provenientes de estudos clínicos para reações adversas consideradas relacionadas com o tratamento com nevirapina.

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100); raros (> 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000).

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: granulocitopénia  
Raros: anemia

#### Doenças do sistema imunitário

Frequentes: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, angioedema, urticária)  
Pouco frequentes: reação anafilática  
Raros: Reação cutâneamedicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos

#### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias

#### Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia

#### Afeções hepatobiliares

Frequentes: hepatite (incluindo hepatotoxicidade grave com perigo de vida) (1,9%)

Pouco frequentes: icterícia  
Raros: hepatite fulminante (que pode ser fatal)

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Muito frequentes: erupção cutânea (12,5 )  
Pouco frequentes: Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (que pode ser fatal) (0,2%), angioedema, urticária

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: artralgia, mialgia

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: piréxia, febre

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: testes de função hepática alterados (aumento da alanina aminotransferase; aumento das transaminases; aumento da arginina aminotransferase; aumento da gamaglutamiltransferase; aumento das enzimas hepáticas; hipertransaminasémia).

Pouco frequentes: diminuição do fósforo sérico, aumento da pressão sanguínea

#### Descrição de reações adversas específicas

No estudo 1100.1090, do qual foram recebidos a maior parte dos acontecimentos adversos relacionados (n=28), os doentes a fazer placebo tiveram uma incidência superior de acontecimentos de granulocitopenia (3,3%) do que os doentes a fazer nevirapina (2,5%).

A reação anafilática, foi identificada através da vigilância pós-comercialização mas não foi observada em estudos clínicos aleatorizados e controlados. A categoria de frequência foi estimada através de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à nevirapina em estudos clínicos aleatorizados e controlados (n= 2.718).

A diminuição do fósforo sérico e aumento da tensão arterial, foram observados em estudos clínicos com a coadministração de tenofovir/emtricitabina.

A terapêutica de associação antirretroviral foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).

A terapêutica de associação antirretroviral foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4).

As seguintes reações adversas têm também sido notificadas quando a nevirapina é utilizada em combinação com outros agentes antirretrovirais: pancreatite, neuropatia periférica e trombocitopenia.

Estas reações adversas estão normalmente associadas a outros agentes antirretrovirais e podem ser esperadas quando a nevirapina é utilizada em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estas reações adversas sejam consequentes do tratamento com nevirapina. Raramente, têm sido notificados síndromes de compromisso hepato-renal.

#### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### Pele e tecidos subcutâneos

A manifestação de toxicidade clínica mais comum da nevirapina é a erupção cutânea, tendo sido a erupção cutânea atribuível à nevirapina observada em 12,5% dos doentes tratados com regimes associados em ensaios controlados.

As erupções cutâneas observadas são geralmente de caráter ligeiro a moderado, erupções cutâneas maculopapulares eritematosas, com ou sem prurido, localizadas no tronco, face e extremidades. Foi reportada hipersensibilidade (reação anafilática, angioedema e urticária). Os casos de exantema ocorrem isoladamente ou no contexto de erupções cutâneas medicamentosas com esinofilia e sintomas sistémicos, caracterizadas por erupção cutânea associada a sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatias, com envolvimento visceral tal como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal.

Em doentes tratados com nevirapina ocorreram reações cutâneas graves e potencialmente fatais incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). Foram notificados casos fatais de SSJ, NET e erupções cutâneas medicamentosas com esinofilia e sintomas sistémicos. A maioria das erupções cutâneas graves ocorreu durante as primeiras 6 semanas de tratamento e alguns requereram hospitalização, com um dos doentes necessitando de intervenção cirúrgica (ver secção 4.4).

#### Hepatobiliar

As alterações mais frequentes observadas nos testes laboratoriais foram aumentos nas provas da função hepática (PFH), incluindo ALT, AST,  $\gamma$ -GT, bilirrubina total e fosfatase

alcalina. Aumentos assintomáticos dos níveis de  $\gamma$ -GT são os mais frequentes. Foram notificados casos de icterícia. Foram notificados casos de hepatite (hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite fulminante fatal) em doentes tratados com nevirapina. O melhor indicador da ocorrência de um efeito hepático grave foi a elevação dos valores basais da função hepática. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico, que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Com base na experiência obtida de estudos clínicos com 361 doentes pediátricos, a maioria dos quais a receber tratamento combinado com zidovudina e/ou didanosina, os efeitos adversos mais frequentemente relacionados com a nevirapina foram semelhantes aos observados em adultos.

Granulocitopénia foi mais frequentemente observada em crianças. Num estudo clínico aberto (ACTG 180) a granulocitopénia relacionada com o medicamento ocorreu em 5/37 (13,5%) dos doentes. No ACTG 245, um estudo duplamente cego controlado por placebo, a frequência da granulocitopénia grave relacionada com o medicamento foi 5/305 (1,6%). Nesta população, registaram-se casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome transitório de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Sítio da internet: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram\\_e](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram_e)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer antídoto conhecido para a sobredosagem com nevirapina. Foram notificados casos de sobredosagem com nevirapina com doses de 800 a 6000 mg por dia até 15 dias. Os doentes tiveram experiências de edema, eritema nodoso, fadiga, febre, cefaleias, insónia, náuseas, infiltrados pulmonares, erupção cutânea, vertigens, vômitos, aumento das transaminases e perda de peso. Todos estes efeitos diminuíram após a interrupção da nevirapina.

#### População pediátrica

Foi notificado um caso de sobredosagem massiva acidental num recém nascido. A dose ingerida foi 40 vezes superior à dose recomendada de 2mg/kg/dia. Foram observadas

neutropenia isolada moderada e hiperlactatemia, que desapareceram espontaneamente numa semana sem qualquer complicação clínica.

Passado um ano o desenvolvimento da criança manteve-se normal.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.2 Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos. Anti-retrovirais. Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa), código ATC: J05AG01.

#### Mecanismo de ação

A nevirapina é um ITRNN do VIH-1. A nevirapina é um inibidor não-competitivo da transcriptase reversa do VIH-1, mas não possui um efeito inibidor biologicamente significativo sobre a transcriptase reversa do VIH-2 ou sobre as DNA polimerases eucarióticas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$ .

#### Atividade antiviral in vitro

A nevirapina apresentou um valor de  $EC_{50}$  mediano (50% da concentração inibitória) de 63 nM contra um painel de isolados VIH-1 do grupo M dos subtipos A, B, C, D, F, G e H, e formas recombinantes circulantes (CRFs) CRF01\_AE, CRF02\_AG e CRF12\_BF, com replicação em células renais embrionárias humanas 293. Num painel de 2.923 isolados clínicos predominantemente de subtipo B do VIH-1, o valor médio de  $EC_{50}$  foi 90nM. São obtidos valores semelhantes de  $EC_{50}$  quando a atividade antiviral da nevirapina é medida em células mononucleares do sangue periférico, macrófagos derivados de monócitos ou linhagem celular linfoblastóide. A nevirapina não teve atividade antiviral em cultura celular contra isolados de VIH-1 do grupo O e VIH-2.

A nevirapina em combinação com efavirenz exibiu uma forte atividade antagonista anti-VIH1 in vitro (ver secção 4.5) e foi aditiva ao antagonismo com o inibidor da protease ritonavir e com o inibidor de fusão enfuvirtida. A nevirapina exibiu efeito aditivo à atividade sinérgica anti-VIH1 em combinação com os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, e tipranavir, e aos NRTIs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A atividade anti-VIH1 da nevirapina foi antagonizada in vitro pelo medicamento anti-VHB adefovir e pelo medicamento anti-VHC ribavirina.

#### Resistência

Isolados de VIH-1 com reduzida suscetibilidade (100-250 vezes) à nevirapina emergem em cultura celular. A análise genotípica mostrou mutações no gene Y181C e/ou V106A da TR do VIH-1, dependendo da cadeia viral e linhagem celular utilizadas. O tempo até aparecimento de resistência à nevirapina em cultura celular não foi alterado quando a seleção incluiu a combinação da nevirapina com outros ITRNNs.

A análise genotípica de isolados de doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral que apresentavam falência virológica (n=71) com nevirapina uma vez ao dia (n=25) ou duas vezes ao dia (n=46) em combinação com a lamivudina e estavudina durante 48 horas mostraram que os isolados de 8/25 e 23/46 dos doentes, respetivamente, continham uma ou mais das seguintes substituições associadas à resistência a ITRNN: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

#### Resistência cruzada

Foi observado in vitro o rápido aparecimento de estirpes de VIH que apresentam resistência cruzada a ITRNNs. É esperada resistência cruzada à delavirdina e ao efavirenz após falência virológica com a nevirapina. Dependendo dos resultados dos testes de resistência, poderá ser utilizado subsequentemente um regime contendo etravirina. A resistência cruzada entre a nevirapina e inibidores da protease do VIH, inibidores da integrase do VIH e inibidores de entrada é pouco provável porque os alvos enzimáticos envolvidos são diferentes. Da mesma forma, o potencial de resistência cruzada entre a nevirapina e ITRNs é reduzido porque as moléculas apresentam diferentes locais de ligação na transcriptase reversa.

#### Resultados clínicos

Nevirapina foi avaliada tanto em novos doentes, como em doentes pré-tratados.

#### Estudos em doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral

##### Estudo 2NN

O estudo duplo não-nucleósido 2 NN foi um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico e prospetivo, que comparou os ITRNNs nevirapina, efavirenz e ambos os medicamentos administrados em simultâneo.

1216 doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral, com concentração plasmática de VIH-1 RNA > 5000 cópias/ml nos níveis basais foram tratados com nevirapina 400 mg uma vez ao dia, nevirapina 200 mg duas vezes ao dia, efavirenz 600 mg uma vez ao dia ou nevirapina (400 mg) e efavirenz (800 mg) uma vez ao dia, mais estavudina e lamivudina durante 48 semanas.

O parâmetro de avaliação primário, falência terapêutica, foi definido como decréscimo inferior a 1 log<sub>10</sub> na concentração plasmática de VIH-1 RNA nas primeiras 12 semanas, ou duas medições consecutivas superiores a 50 cópias/ml a partir da semana 24, ou progressão da doença (um evento de grau C segundo o novo Centro para Controlo e Prevenção de Doenças ou morte), ou alteração do tratamento alocado.

A idade média foi de 34 anos, sendo cerca de 64% doentes do sexo masculino, a contagem média de células CD4 foi 170 e 190 células por mm<sup>3</sup> nos grupos com nevirapina duas vezes ao dia e efavirenz, respetivamente. Não houve diferenças significativas nas características demográficas e basais entre os grupos de tratamento.

A comparação da eficácia primária predeterminada foi entre os grupos de tratamento com nevirapina duas vezes ao dia e efavirenz.

O regime com nevirapina duas vezes ao dia e o regime com efavirenz não foram significativamente diferentes ( $p=0,091$ ) em termos de eficácia medida pela falência terapêutica ou qualquer fator de falência terapêutica, incluindo a falência virológica.

A utilização concomitante de nevirapina (400 mg) e efavirenz (800 mg) foi associada à maior frequência de efeitos adversos e à maior taxa de falência terapêutica (53,1%). Como o regime com nevirapina mais efavirenz não apresentou eficácia adicional e causou mais efeitos adversos do que os medicamentos administrados separadamente, este regime não é recomendado.

Vinte por cento dos doentes a receber nevirapina duas vezes ao dia e 18% dos doentes a receber efavirenz tiveram pelo menos um efeito adverso de grau 3 ou 4. A hepatite clínica notificada como efeito adverso ocorreu em 10 (2,6%) e 2 (0,5%) doentes nos grupos com nevirapina duas vezes ao dia e efavirenz, respetivamente. A proporção de doentes com pelo menos um efeito de toxicidade laboratorial com associação hepática de grau 3 ou 4 foi de 8,3% para a nevirapina duas vezes ao dia e 4,5% para o efavirenz. Dos doentes com toxicidade laboratorial com associação hepática de grau 3 ou 4, a proporção de coinfeção com o vírus da hepatite B ou da hepatite C foi de 6,7% e 20,0% no grupo da nevirapina duas vezes ao dia, 5,6% e 11,1% no grupo do efavirenz.

Estudo 2NN de seguimento de 3 anos

Este é um estudo retrospectivo multicêntrico, que comparou, durante 3 anos, a eficácia antiviral de nevirapina e efavirenz em combinação com estavudina e lamivudina em doentes 2NN, da semana 49 à semana 144.

Os doentes que participaram no estudo 2NN e que estavam ainda sob seguimento ativo na semana 48, quando o estudo fechou, e a ser tratados na clínica do estudo, foram questionados acerca da possibilidade de participarem neste estudo. Os parâmetros de avaliação primários (percentagem de doentes com falência terapêutica) e secundários do estudo, assim como a terapêutica de base, foram semelhantes ao estudo 2NN original.

Foi documentada neste estudo uma resposta duradoura à nevirapina durante pelo menos três anos. Foi demonstrada equivalência num intervalo de 10% entre a nevirapina 200 mg duas vezes ao dia e o efavirenz, relativamente à falência terapêutica. Nem o parâmetro de avaliação primário ( $p=0,92$ ) nem o secundário demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre o efavirenz e a nevirapina 200 mg duas vezes ao dia.

#### Estudos em doentes com exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo NEFA

O estudo NEFA é um estudo controlado, prospetivo e aleatorizado, que avaliou as opções terapêuticas para doentes que passaram de um regime baseado num inibidor da protease (IP) com carga indetetável para nevirapina, efavirenz ou abacavir.

O estudo alocou aleatoriamente 460 adultos que estavam a tomar dois inibidores nucleósidos da transcriptase reversa e pelo menos um IP e cujos níveis plasmáticos de

VIH-1 RNA tinham sido inferiores a 200 c/ml durante pelo menos os seis meses prévios, para mudarem do IP para nevirapina (155 doentes), efavirenz (156) ou abacavir (149). O parâmetro de avaliação primário do estudo era morte, progressão até ao aparecimento de síndrome de imunodeficiência, ou aumento dos níveis de VIH-1 RNA para 200 cópias ou mais por mililitro.

Aos 12 meses, as estimativas Kaplan-Meier sobre a probabilidade de atingimento do parâmetro de avaliação eram 10% no grupo da nevirapina, 6% no grupo do efavirenz e 13% no grupo do abacavir ( $p=0,10$  de acordo com uma análise intention-to-treat).

A incidência geral de efeitos adversos foi significativamente menor (61 doentes, ou 41%) no grupo do abacavir do que no grupo da nevirapina (83 doentes, ou 54%) ou no grupo do efavirenz (89 doentes, ou 57%). O número de doentes que descontinuou o medicamento devido aos efeitos adversos foi significativamente menor no grupo do abacavir (9 doentes, ou 6%) do que no grupo da nevirapina (26 doentes, ou 17%) ou no grupo do efavirenz (27 doentes, ou 17%).

### Transmissão Perinatal

Numerosos estudos têm sido realizados examinando o uso de nevirapina no que diz respeito à transmissão perinatal, mais notavelmente o HIVNET 012. Este estudo demonstrou uma redução significativa da transmissão usando nevirapina de dose única (13,1% (n = 310) no grupo de nevirapina, contra 25,1% (n = 308) no grupo de zidovudina ultra-curta ( $p = 0,00063$ )). A monoterapia com nevirapina tem sido associada com o desenvolvimento de resistência a ITRNN. A nevirapina administrada em dose única a mães ou crianças pode levar a uma eficácia reduzida, se um regime de tratamento do VIH utilizando a nevirapina for instituído posteriormente, no prazo de 6 meses ou menos. A combinação de outros antirretrovirais com nevirapina de dose única atenua o aparecimento de resistência à nevirapina. Quando outros medicamentos antirretrovirais são acessíveis, o regime de dose única de nevirapina deve ser combinado adicionalmente com medicamentos antirretrovirais eficazes (como recomendado nas orientações reconhecidas internacionalmente).

A relevância clínica destes dados nas populações europeias não se encontra estabelecido. Para além disso, no caso em que nevirapina é utilizado como dose única para prevenir a transmissão vertical da infeção por VIH-1, não é possível excluir o risco de hepatotoxicidade na mãe e filho.

### População pediátrica

Os resultados da análise às 48 semanas do estudo Sul-africano BI 1100.1368 confirmaram que para ambos os grupos de tratamento, 4/7 mg/kg e 150 mg/m<sup>2</sup>, as doses de nevirapina foram bem toleradas e eficazes no tratamento de doentes pediátricos nunca expostos a antirretrovirais. Uma melhoria acentuada da percentagem de células CD4+ foi observada durante a semana 48 para ambos os grupos de tratamento. Adicionalmente, ambos os regimes de tratamento foram eficazes na redução da carga viral. Neste estudo de 48 semanas não foram observados, em nenhum dos grupos de tratamento, acontecimentos de segurança inesperados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os comprimidos e a suspensão oral de nevirapina demonstraram ter uma biodisponibilidade comparável e intercambiável em doses até 200 mg.

### Absorção

A nevirapina é rapidamente absorvida (> 90%) após a administração oral em voluntários saudáveis e em adultos infetados com VIH-1. A biodisponibilidade absoluta em 12 voluntários saudáveis após administração de dose única foi de  $93 \pm 9\%$  (DP médio) para o comprimido de 50 mg e de  $91 \pm 8\%$  para uma solução oral. Obtiveram-se concentrações plasmáticas de pico de  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ) 4 horas após uma dose única de 200 mg. Após a administração de doses múltiplas, as concentrações pico da nevirapina parecem aumentar linearmente nos limites posológicos de 200 a 400 mg/dia. Resultados publicados na literatura, relativos a 20 doentes infetados com o VIH, sugerem em estado estacionário uma concentração máxima de  $5,74 \mu\text{g/ml}$  (5.00-7.44), e uma concentração mínima de  $3,73 \mu\text{g/ml}$  (3,20-5,08), com uma AUC de  $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$  (96,0-143,5), em doentes a tomar 200 mg de nevirapina duas vezes por dia. Outros resultados publicados vêm confirmar estas conclusões. A eficácia a longo prazo parece ser mais provável em doentes cujos níveis médios de nevirapina sejam superiores a  $3,5 \mu\text{g/ml}$ .

### Distribuição

A nevirapina é lipofílica, apresentando-se essencialmente não-ionizada a pH fisiológico. Após a administração endovenosa em adultos saudáveis, o volume de distribuição (Vdss) da nevirapina foi igual a  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , o que sugere que a nevirapina é amplamente distribuída no homem. A nevirapina atravessa facilmente a placenta e é detetada no leite materno. A nevirapina apresenta uma taxa de cerca de 60% de ligação às proteínas plasmáticas, na gama de concentrações plasmáticas de 1-10  $\mu\text{g/ml}$ . As concentrações da nevirapina no líquido cefalo-raquidiano (5%) das concentrações no plasma; no homem (n = 6) corresponderam a 45% ( $\pm$  esta taxa é aproximadamente igual à fração não ligada às proteínas plasmáticas).

### Biotransformação e eliminação

Nos estudos *in vivo* realizados no homem e nos estudos *in vitro* realizados com microssomas hepáticos humanos, foi demonstrado que a nevirapina sofre uma extensa biotransformação através do metabolismo do citocromo P450 (oxidativo), formando vários metabolitos hidroxilados. Os estudos *in vitro* realizados com microssomas hepáticos humanos sugerem que o metabolismo oxidativo da nevirapina é primariamente mediado pelos isoenzimas do citocromo P450 da família CYP3A, embora outros isoenzimas possam desempenhar um papel secundário. Num estudo de equilíbrio de massas/excreção realizado em oito voluntários saudáveis do sexo masculino tratados até atingir o estado estacionário com nevirapina 200 mg administrado duas vezes por dia após uma dose única de 50 mg de  $^{14}\text{C}$ -nevirapina, recuperaram-se cerca de  $91,4 \pm 10,5\%$  da dose radiomarcada, tendo a urina ( $81,3 \pm 11,1\%$ ) constituído a via primária de excreção, quando comparada com as fezes ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Mais de 80% da radioatividade da urina era constituída por conjugados do glucuronido de metabolitos hidroxilados. Consequentemente, o metabolismo do citocromo P450, a conjugação do glucuronido e a

excreção urinária dos metabolitos glucuronizados representam a via primária da biotransformação e eliminação da nevirapina no homem. Só uma pequena fração (< 5%) da radioatividade na urina (perfazendo < 3% da dose total) era constituída por substância original; conseqüentemente, a excreção renal desempenha um papel menor na eliminação da substância original.

A nevirapina demonstrou ser um indutor das enzimas metabólicas do citocromo P450 hepático. A farmacocinética da autoindução é caracterizada por um aumento de cerca de 1,5 a 2 vezes na depuração oral aparente da nevirapina, à medida que o tratamento evolui de uma dose única para duas a quatro semanas de administração de 200-400 mg/dia. A autoindução produz ainda uma redução correspondente na fase terminal da semivida da nevirapina presente no plasma, de aproximadamente 45 horas (dose única) para aproximadamente 25-30 horas após administração múltipla com 200-400 mg/dia.

Populações especiais:

Disfunção renal: A farmacocinética de dose única de nevirapina foi comparada em 23 doentes apresentando disfunção renal ligeira ( $50 \leq \text{Clcr} < 80$  ml/min), moderada ( $30 \leq \text{Clcr} < 50$  ml/min) ou grave ( $\text{Clcr} < 30$  ml/min), compromisso renal ou doença renal em estadio terminal (ESRD) necessitando de diálise, e em 8 doentes apresentando uma função renal normal ( $\text{Clcr} > 80$  ml/min). O compromisso renal (ligeiro, moderado e grave) não se associou a qualquer alteração significativa da farmacocinética da nevirapina. Todavia, os doentes com ESRD necessitando de diálise evidenciaram uma redução de 43,5 % da AUC da nevirapina no decurso de um período de exposição de uma semana. Também se observou acumulação dos metabolitos hidroxí da nevirapina no plasma. Os resultados sugerem que a suplementação da terapêutica com nevirapina com uma posologia adicional de 200 mg após cada sessão de diálise poderá ajudar a esbater os efeitos da diálise sobre a depuração da nevirapina. Os doentes com uma  $\text{Clcr} \geq 20$  ml/min não necessitam de ajuste da posologia da nevirapina.

Disfunção hepática: Foi realizado um estudo no estado estacionário comparando 46 doentes com fibrose hepática ligeira (n=17; pontuação de Ishak 1-2), moderada (n=20; pontuação de Ishak de 3-4) ou grave (n=9; pontuação de Ishak de 5-6, pontuação de Child-Pugh A de 8, não aplicável para a pontuação de 1 na classificação de Child-Pugh) como medida do compromisso hepático.

Antes de se proceder à amostragem farmacocinética, os doentes estudados receberam terapêutica antirretroviral que consistia em nevirapina 200 mg, duas vezes por dia, durante pelo menos 6 semanas, com uma duração média do tratamento de 3,4 anos. Neste estudo, a distribuição farmacocinética de doses múltiplas da nevirapina e os 5 metabolitos oxidativos não foram alterados.

Contudo, aproximadamente 15% destes doentes com fibrose hepática apresentaram uma depressão nas concentrações de nevirapina acima dos 9,000 ng/ml (duas vezes o valor médio habitual). Os doentes com compromisso da função hepática devem ser cuidadosamente monitorizados para controlo da toxicidade induzida pelo medicamento.

Num estudo farmacocinético de dose única de nevirapina a 200 mg envolvendo doentes VIHnegativos com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação Child-Pugh A, n=6; classificação Child-Pugh B, n=4), foi observado um aumento significativo da AUC da nevirapina num doente classificado como Child-Pugh B e com ascite; sugerindo que os doentes com agravamento da função hepática e ascite poderão estar em risco de acumular nevirapina na circulação sistémica. Dado a nevirapina induzir o seu próprio metabolismo com doses múltiplas, este estudo de dose única pode não refletir o impacto do compromisso hepático na farmacocinética de doses múltiplas (ver secção 4.4).

#### Género e Idosos

No estudo multinacional 2NN, foi realizado um subestudo farmacocinético numa população de 1077 doentes, incluindo 391 mulheres. Os doentes do sexo feminino evidenciaram uma depuração de nevirapina 13,8% mais baixa relativamente aos doentes do sexo masculino. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Uma vez que nem o peso corporal nem o Índice de Massa Corporal (IMC) têm influência na depuração da nevirapina, o efeito do sexo não poderá ser explicado pelo tamanho corporal. A farmacocinética da nevirapina nos adultos infetados com VIH-1 não parece sofrer qualquer alteração com a idade (limites 19 - 68 anos) ou raça (Negra, Hispânica ou Caucasiana).

A nevirapina não foi especificamente avaliada em doentes com idade superior a 65 anos.

#### População pediátrica

Os dados relativos à farmacocinética da nevirapina foram obtidos de duas fontes principais: um estudo pediátrico de 48 semanas, na África do Sul (BI 1100.1368), envolvendo 123 doentes VIH-1 positivos com idades entre 3 meses e 16 anos, nunca expostos a antirretrovirais; e uma análise consolidada de cinco protocolos do Grupo de Ensaios Clínicos Pediátricos na área da SIDA (PACTG), incluindo 495 doentes, com idades compreendidas entre 14 dias e 19 anos.

Dados de farmacocinética em 33 doentes (intervalo de idades 0,77 – 13,7 anos), no grupo de amostragem intensiva, demonstraram que a depuração da nevirapina aumentava com o aumento da idade, sendo a variação consistente com o aumento da superfície corporal. Regimes posológicos de nevirapina de 150 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia (após duas semanas de indução a 150 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia) originaram uma média geométrica ou uma média através das concentrações de nevirapina de 4-6 µg/ml (tal como previsto nos dados dos adultos). Adicionalmente, as concentrações de nevirapina observadas foram comparáveis para os dois métodos.

Os dados consolidados dos protocolos 245.356, 366.377 e 403 do Grupo de Ensaios Clínicos Pediátricos na área da SIDA (PACTG), permitiram obter uma avaliação dos doentes pediátricos com menos de 3 meses de idade (n = 17) envolvidos nesses estudos PACTG. As concentrações plasmáticas de nevirapina obtidas encontravam-se dentro do

intervalo observado para os adultos e para a restante população pediátrica, mas com maiores variações entre doentes, especialmente no segundo mês de vida.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam quaisquer outras ocorrências especiais para além das observadas nos estudos clínicos baseados em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em estudos carcinogénicos, a nevirapina induz tumores hepáticos em ratos e murganhos. Estas ocorrências estão provavelmente relacionadas com o facto da nevirapina ser um forte indutor de enzimas hepáticas e não são devidos a um modo de ação genotóxico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Amido de milho  
Povidona  
Carboximetilamido sódico (tipo A)  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 10, 14, 60 ou 120 comprimidos em blisters de PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

APROVADO EM 17-12-2018 INFARMED
---------------------------------------

7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal SA  
Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

8.NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9.DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO

10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO