

EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)

Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL**FR**

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français/ INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français

Suspension buvable de névirapine USP 50 mg/5 ml**ES**

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) En Español / PROSPECTO En Español

Nevirapina Suspensión oral USP 50 mg/5 ml**PT**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) Em Português / FOLHETO INFORMATIVO Em Português

Nevirapina Suspensão Oral USP 50 mg/5 mL

Apenas Rx

Item Code/ Code de l'article/
Código del ítem/
Código do item:**P1534319**Effective Date/ Date effective/
Data efectiva/
Data efetiva:**November 2023**

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTIC (SmPC) in English	2
2	PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE PATIENT in English	10
3	RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French	13
4	NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR in French	22
5	RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) in Spanish	26
6	INFORMACIÓN DEL PACIENTE in Spanish	35
7	RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) in Portuguese	39
8	INFORMAÇÃO PARA O DOENTE in Portuguese	47

Version 03 , 14.12.2023

Summary of Product Characteristic (SmPC) in English
“Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL”
Rx Only

[Go to Contents ...](#)



1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 5ml of oral suspension contains Nevirapine USP 50 mg as Nevirapine hemihydrate

Excipients: Carbopol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sorbitol, sucrose, propylene glycol, polysorbate 80, sodium hydroxide and water.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Nevirapine Oral Suspension is a white to off-white, homogenous suspension. It comes in bottles of 100 mL and 240 mL.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Nevirapine Oral Suspension is indicated in combination with other antiretroviral medicines for the treatment of human immunodeficiency type 1 (HIV-1) infected children with a body weight of less than 25 kg (see section 4.4).

Nevirapine is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-fetal HIV transmission and for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants. The most recent official guidelines on prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV (e.g. those issued by WHO) should be consulted to choose the appropriate regimen.

This product is primarily intended for use in children. Nonetheless, safety information is provided with respect to adult health issues such as liver disease, pregnancy and lactation, to allow full access to all relevant information.

4.2 Posology and method of administration

Nevirapine Oral Suspension should be prescribed by health professionals who are experienced in the treatment of HIV infection.

It is important that the entire measured dose of Nevirapine Oral Suspension oral suspension is administered (which may require rinsing the measuring device with a small quantity of water and administering this to the patient).

Nevirapine can be given with food or between meals.

Treatment of HIV infection (in combination with other antiretroviral medicines)

Dosage in children

For children aged over 6 weeks and weighing up to 25 kg, WHO-recommended doses are tabulated below on the basis of 160–200 mg/m² (maximum 200 mg) once daily for two weeks followed by 160–200 mg/m² (maximum 200 mg) twice daily thereafter.

Weight range	'Lead-in' dose for 2 weeks		Maintenance dose	
	Dose in mg	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml	Dose in mg	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml
3–5.9 kg	50 mg once daily	5 ml once daily	50 mg twice daily	5 ml twice daily
6–9.9 kg	80 mg once daily	8 ml once daily	80 mg twice daily	8 ml twice daily
10–13.9 kg	100 mg once daily	10 ml once daily	100 mg twice daily	10 ml twice daily
14–19.9 kg	130 mg once daily	13 ml once daily	130 mg twice daily	13 ml twice daily
20–24.9 kg	150 mg once daily	15 ml once daily	150 mg twice daily	15 ml twice daily

Children weighing under 10 kg should have their weight checked regularly to assess if dose adjustment is necessary.

Dosage in patients weighing 25 kg or more

For these patients nevirapine is also available as 200-mg tablets. The recommended dose for nevirapine is 200 mg once daily for the first 14 days followed by 200 mg nevirapine twice daily. When a patient weighing 25 kg or more is unable to swallow tablets this dose may be administered as oral suspension, i.e. 20 ml Nevirapine Oral Suspension oral suspension.

Dose management considerations

Patients experiencing rash during the 14-day lead-in period of once-daily dosing should not have their nevirapine dose increased until the rash has resolved. The isolated rash should be closely monitored (please refer to section 4.4). The initial once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days and alternative treatment should be sought due to the possible risk of underexposure and resistance.

Patients who interrupt nevirapine dosing for more than 7 days should restart the recommended dosing regimen using the 14-day lead-in period.

For adverse effects that require interruption of nevirapine therapy, see section 4.4.

Renal impairment

Patients with creatinine clearance > 20 ml/minute do not require a dose adjustment (see section 5.2). For adult patients with renal dysfunction requiring dialysis an additional 200-mg dose of Nevirapine Oral Suspension following each dialysis treatment is recommended.

Hepatic impairment

Nevirapine should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C, see section 4.3). No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly:

Nevirapine Oral Suspension has not been specifically investigated in patients over the age of 65years.

Dosage in the prevention of maternal-fetal transmission

Pregnant women should be given a single dose of 200 mg (20 ml of oral suspension) at the onset of labour (check most recent official guidelines on prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV for full regimens).

Newborn infants should be given nevirapine preferably within 6 hours after birth, continuing until 6 weeks old at doses shown below; in the case of breast-fed infants of mothers who are not continuing to receive triple therapy after birth, the infant should continue to receive nevirapine until 1 week after breast-feeding has stopped.

Age	Dose in mg	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml
Birth to 6 weeks weighing under 2.5 kg	10 mg daily	1 ml daily
Birth to 6 weeks weighing over 2.5 kg	15 mg daily	1.5 ml daily
6 weeks–6 months	20 mg daily	2 ml daily
6–9 months	30 mg daily	3 ml daily
9 months to 1 year after end of breastfeeding	40 mg daily	4 ml daily

4.3 Contraindications:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Nevirapine must not be re-administered to patients who have required permanent discontinuation for severe rash, rash accompanied by constitutional symptoms, hypersensitivity reactions, or clinical hepatitis due to nevirapine.

Nevirapine must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) or pre-treatment aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 5 times upper limit of normal (ULN).

Rifampicin and herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*) must not be used while taking nevirapine due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of nevirapine (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

For antiretroviral therapy nevirapine should only be used with at least two other antiretroviral agents (see section 5.1). It should not be used as the sole active antiretroviral, because monotherapy with any antiretroviral can result in the development of viral resistance. Nevirapine persists in the blood for significant period after interrupting or discontinuing treatment; the resulting subtherapeutic concentration can induce viral resistance against nevirapine (see section 5.1).

Combination therapy with nevirapine is not a curative treatment for HIV-1; patients may continue to experience illnesses associated with advanced HIV-1 infection including opportunistic infections.

Patients should be advised that current antiretroviral therapy has not been proven to eliminate the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or contaminated blood. Appropriate precautions should continue to be taken.

The first 18 weeks of therapy with nevirapine are a critical period during which patients should be closely monitored for severe and life-threatening skin reactions (including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) and for serious and life-threatening hepatitis or hepatic failure. The risk of hepatic events and skin reactions is greatest in the first 6 weeks of therapy.

Intensive clinical and laboratory monitoring, including liver function tests, should be performed when initiating therapy and during the first 6 weeks of treatment. However, the risk of hepatic events persists beyond this period and monitoring should continue at frequent intervals. Female gender and higher CD4 counts at the initiation of therapy increase the risk of hepatic adverse events. Unless the benefit outweighs the risk nevirapine should not be initiated in women with CD4 cell count greater than 250 cells/mm³ or in men with CD4 cell count greater than 400 cells/mm³.

Patients developing signs or symptoms of hepatitis, severe skin reaction or hypersensitivity reactions must discontinue nevirapine and seek medical evaluation immediately. Nevirapine must not be restarted following severe hepatic, skin or hypersensitivity reactions (see section 4.3). In some cases, hepatic injury has progressed despite discontinuation of treatment.

The dosage must be strictly adhered to, especially in the 14-day lead-in period (see section 4.2).

Cutaneous reactions

Patients should be closely monitored for cutaneous reactions during the first 18 weeks of treatment. Any patient who has severe rash or a rash accompanied by constitutional symptoms such as fever, blistering, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, muscle or joint aches, or general malaise should discontinue nevirapine and immediately seek medical evaluation. In these patients nevirapine must not be restarted.

If patients present with a suspected nevirapine-associated rash, liver function tests should be performed. Patients with moderate to severe elevations (AST or ALT > 5 times ULN) should permanently discontinue nevirapine.

If a hypersensitivity reaction occurs, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction, nevirapine must be permanently stopped and not be re-introduced (see section 4.3).

The risk of developing serious cutaneous reactions is increased by failure to follow the initial dosing of 200 mg once daily (160–200 mg/m² for patients weighing under 25 kg) during the lead-in period or by delaying medical consultation after initial cutaneous symptoms. Exceeding the recommended dose of nevirapine might increase the frequency and seriousness of skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Women may be at higher risk of developing rash, whether receiving nevirapine or non-nevirapine containing therapy.

Patients and their caregivers should be instructed that a major toxicity of nevirapine is rash. They should be advised to seek medical evaluation **without delay** if any rash occurs. The majority of rashes associated with nevirapine occur within the first 6 weeks of initiation of therapy. Patients and their caregivers should be instructed that the dose should not be increased if any rash occurs during the two-week lead-in dosing period, until the rash resolves. The once-daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days when an alternative treatment should be instituted instead.

Hepatic reactions

Healthcare providers, patients and their caregivers should be informed that hepatic reactions are major adverse effects of nevirapine and that they should look out for hepatic reactions. They should be vigilant for prodromal signs and features of hepatitis, such as anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness. Patients and their caregivers should be instructed to seek medical attention promptly if these occur.

If AST or ALT increase to > 5 times ULN during treatment, nevirapine should be immediately stopped. If AST and ALT return to baseline values and if the patient had no clinical signs or symptoms of hepatitis, rash, constitutional symptoms or other findings suggestive of organ dysfunction, nevirapine may be reintroduced, on a case-by-case basis, at the age-appropriate once-daily starting dose for 14 days followed by the twice-daily maintenance dose. In these cases, more frequent liver monitoring is required. If liver function abnormalities recur, nevirapine should be permanently discontinued.

In case of clinical hepatitis, characterised by anorexia, nausea, vomiting, icterus AND laboratory findings (such as moderate or severe liver function test abnormalities (excluding increase in gamma-glutamyl transferase, GGT), nevirapine must be permanently stopped. Nevirapine must not be re-administered to patients who have required permanent discontinuation for clinical hepatitis due to nevirapine.

Nevirapine must not be administered to patients with pre-treatment AST or ALT > 5 times ULN until baseline AST and ALT are stabilised < 5 times ULN (see section 4.3).

Liver function should be monitored if the patient has signs or symptoms of liver toxicity (e.g. anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, hepatomegaly or liver tenderness) or hypersensitivity.

If the patient has moderate hepatic impairment, or has hepatitis B or hepatitis C infection, or if AST or ALT > 2.5 times ULN before or during treatment, then liver function should be monitored more frequently during regular clinic visits.

Asymptomatic elevation of liver enzymes occurs frequently but is not necessarily a contraindication to use of nevirapine. Asymptomatic elevation of gamma-glutamyl transferase (GGT) is not a contraindication to nevirapine therapy.

Data from adults indicate that women have a three-fold higher risk than men for symptomatic, often rash- associated, hepatic events and that patients with higher CD4 counts at initiation of nevirapine therapy are at higher risk of hepatic events with nevirapine.

Contraception

Hormonal methods of birth control other than with depot medroxyprogesterone acetate should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine Oral Suspension since nevirapine might lower the plasma concentrations of these medications. For this reason, and to reduce the risk of HIV transmission, barrier contraception (e.g. condoms) is recommended.

Lipid disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients. The long-term consequences of this effect are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. In adults, a higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug-related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. So far, this disease has been reported mainly in adults. Patients and their caregivers should be advised to seek medical advice in case of joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions occur in the first few weeks or months of initiation of combined antiretroviral therapy. Relevant examples are cytomegalovirus (CMV) retinitis, mycobacterial infections, and pneumocystis pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Other warnings

Nevirapine Oral Suspension contains methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate, which may cause allergic reactions (possibly delayed), and exceptionally, bronchospasm.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nevirapine is an inducer of CYP3A and potentially CYP2B6, with maximal induction occurring within 2- 4 weeks of initiating multiple-dose therapy.

Compounds using this metabolic pathway may have decreased plasma concentrations when co- administered with nevirapine. Careful monitoring of the therapeutic effectiveness of P450-metabolised medicinal products is recommended when taken in combination with nevirapine.

The absorption of nevirapine is not affected by food, antacids or medicinal products which are formulated with an alkaline buffering agent.

The interaction data are presented as geometric mean value with 90% confidence interval (90% CI) whenever these data were available. ND = Not Determined, ↑ = Increased, ↓ = Decreased, ↔ = No effect

Drugs by therapeutic area	Interaction	Recommendations concerning co- administration of Nevirapine Oral Suspension
Antimicrobials		
<i>Antiretrovirals</i>		
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>		
Abacavir	No interaction	Abacavir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments
Didanosine	No interaction	Didanosine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments
Lamivudine 50 mg twice daily	No interaction	Lamivudine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Stavudine: 30/40 mg twice daily	No significant interaction	Stavudine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Tenofovir 300 mg once daily	No interaction	Tenofovir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Zidovudine 100–200 mg three times daily	No significant interaction	Zidovudine and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg once daily		Co-administration of efavirenz and Nevirapine Oral Suspension is not recommended because of additive toxicity and no benefit in efficacy over either NNRTI alone.
<i>Protease inhibitors</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily 400/100 mg once daily	<u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0.58 (0.48– 0.71) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0.28 (0.20– 0.40) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↓ 0.72 (0.60– 0.86) <u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0.81 (0.65– 1.02) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0.41 (0.27– 0.60) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↔ 1.02 (0.85– 1.24) (compared to 300/100 mg without nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17–1.34) Nevirapine C _{min} ↑ 1.32 (1.22–1.43) Nevirapine C _{max} ↑ 1.17 (1.09–1.25)	Co-administration of atazanavir/ritonavir and Nevirapine Oral Suspension is not recommended.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg twice daily	No significant interaction	Darunavir and Nevirapine Oral Suspension can be co- administered without dose adjustments.
Indinavir		Co-administration of indinavir and Nevirapine Oral Suspension is not recommended. Concomitant treatment with ritonavir- boosted indinavir is recommended only if therapeutic drug monitoring is available

Fosamprenavir 1.4 g twice daily	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55–0.80) Amprenavir C _{min} ↓ 0.65 (0.49–0.85) Amprenavir C _{max} ↓ 0.75 (0.63–0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19–1.40) Nevirapine C _{min} ↑ 1.34 (1.21–1.49) Nevirapine C _{max} ↑ 1.25 (1.14–1.37)	Co-administration of fosamprenavir and Nevirapine Oral Suspension is not recommended if fosamprenavir is not co-administered with ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg twice daily	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77–1.03) Amprenavir C _{min} ↓ 0.81 (0.69–0.96) Amprenavir C _{max} ↔ 0.97 (0.85–1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05–1.24) Nevirapine C _{min} ↑ 1.22 (1.10–1.35) Nevirapine C _{max} ↑ 1.13 (1.03–1.24)	Fosamprenavir/ritonavir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments
Lopinavir/ritonavir (capsules) 400/100 mg twice daily	Adults: Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53–0.98) Lopinavir C _{min} ↓ 0.54 (0.28–0.74) Lopinavir C _{max} ↓ 0.81 (0.62–0.95)	An increase in the dose of lopinavir/ritonavir to 533/133 mg (4 capsules) or 500/125 mg (5 tablets with 100/25 mg each) twice daily with food is recommended in combination with Nevirapine Oral Suspension. Dose adjustment of Nevirapine Oral Suspension is not required when co-administered with lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (oral solution) 300/75 mg/m ² twice daily	Children: Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56–1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25–0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64–1.16)	For children, increase of the dose of lopinavir/ritonavir to 300/75 mg/m ² twice daily with food should be considered when used in combination with Nevirapine Oral Suspension, particularly for patients in whom reduced susceptibility to lopinavir/ritonavir is suspected.
Nelfinavir 750 mg three times daily		Nevirapine could reduce nelfinavir concentration; co-administration should be avoided unless antiviral effect can be monitored closely
Ritonavir 600 mg twice daily	No interaction	Ritonavir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Saquinavir/ritonavir	The limited data available with saquinavir soft gel capsule boosted with ritonavir do not suggest any clinically relevant interaction between saquinavir boosted with ritonavir and nevirapine	Saquinavir/ritonavir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg twice daily	Limited data from HIV-infected patients have shown a clinically non-significant 20% decrease of tipranavir C _{min} .	Both tipranavir and nevirapine are hepatotoxic and co-administration is not recommended.
<i>Entry inhibitors</i>		
Enfuvirtide	Due to the metabolic pathway no clinically significant pharmacokinetic interactions are expected between enfuvirtide and nevirapine.	Enfuvirtide and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Maraviroc 300 mg once daily	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6–1.55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94–2.52) compared to historical controls Nevirapine concentrations not measured, no effect is expected.	Maraviroc and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
<i>Integrase inhibitors</i>		
Raltegravir 400 mg twice daily	No clinical data available. Due to the metabolic pathway of raltegravir no interaction is expected.	Raltegravir and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
<i>Antibiotics</i>		
Clarithromycin 500 mg twice daily	Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62–0.76) Clarithromycin C _{min} ↓ 0.44 (0.30–0.64) Clarithromycin C _{max} ↓ 0.77 (0.69–0.86) Metabolite 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16–1.73) Metabolite 14-OH clarithromycin C _{min} ↔ 0 (0.68–1.49) Metabolite 14-OH clarithromycin C _{max} ↑ 1.47 (1.21–1.80) Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C _{min} ↑ 1.28 Nevirapine C _{max} ↑ 1.24 compared to historical controls.	Clarithromycin exposure was significantly decreased, 14-OH metabolite exposure increased. Because the clarithromycin active metabolite has reduced activity against Mycobacterium avium-intracellulare complex overall activity against the pathogen may be altered. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin should be considered. Close monitoring for hepatic abnormalities is recommended
Rifabutin 150 or 300 mg once daily	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98–1.40) Rifabutin C _{min} ↔ 1.07 (0.84–1.37) Rifabutin C _{max} ↑ 1.28 (1.09–1.51) Metabolite 25-O-desacetyl rifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84–1.84) Metabolite 25-O-desacetyl rifabutin C _{min} ↑ 1.22 (0.86–1.74) Metabolite 25-O-desacetyl rifabutin C _{max} ↑ 1.29 (0.98–1.68) A clinically not relevant increase in the apparent clearance of nevirapine (by 9%) compared to historical data was reported.	No significant effect on rifabutin and Nevirapine Oral Suspension mean pharmacokinetic parameters is seen. Rifabutin and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments. However, due to high intersubject variability some patients may experience large increases in rifabutin exposure and may be at higher risk for rifabutin toxicity. Therefore, caution should be used in concomitant administration.

Rifampicin 600 mg once daily	Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96–1.28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1.06 (0.91–1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C _{min} ↓ 0.32 Nevirapine C _{max} ↓ 0.50 compared to historical controls.	Co-administration of rifampicin and Nevirapine Oral Suspension is not recommended (see section 4.4). For treating tuberculosis, co-administration of rifabutin can be considered instead.
Antifungals		
Fluconazole 200 mg once daily	Fluconazole 200 mg once daily Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88–1.01) Fluconazole C _{min} ↔ 0.93 (0.86–1.01) Fluconazole C _{max} ↔ 0.92 (0.85–0.99) Nevirapine: exposure: ↑ 100% compared with historical data where nevirapine was administered alone.	Because of the risk of increased exposure to Nevirapine Oral Suspension, patients should be monitored closely for nevirapine toxicity.
Itraconazole 200 mg once daily	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C _{min} ↓ 0.13 Itraconazole C _{max} ↓ 0.62 Nevirapine: there was no significant difference in nevirapine pharmacokinetic parameters.	A dose increase for itraconazole should be considered when these two agents are administered concomitantly.
Ketoconazole 400 mg once daily	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20–0.40) Ketoconazole C _{min} ND Ketoconazole C _{max} ↓ 0.56 (0.42–0.73) Nevirapine: plasma levels: ↑ 1.15–1.28 compared to historical controls.	Co-administration of ketoconazole and Nevirapine Oral Suspension is not recommended.
Antimalarials		
Quinine	Quinine AUC ↓ 0.67 Quinine C _{max} ↓ 0.64	Nevirapine significantly lowers the concentration of quinine and can reduce its antimalarial effect
Atovaquone, chloroquine, mefloquine, proguanil, sulfadoxine, pyrimethamine	No formal interaction study available	On theoretical basis, clinically significant interactions with nevirapine are unlikely
Lumefantrine,	Lumefantrine AUC ↑ 1.56 Lumefantrine C _{max} ↑ 1.24	Preliminary studies suggest no increase in adverse effects of lumefantrine. Nevirapine and artemether + lumefantrine can be co-administered without dose adjustment (see also under Artemisinin and its derivatives)
Artemisinin and its derivatives	No formal interaction study available	Nevirapine may reduce the concentration of artemisinin and its derivatives, but clinical consequences are unknown
Anticonvulsants		
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	No formal interaction study available	Concentrations of nevirapine and of the anticonvulsant are expected to be reduced, leading to treatment failure; co-administration should be avoided unless antiretroviral (and antiepileptic) effect can be monitored closely
Antacids		
Cimetidine	Cimetidine: no significant effect on cimetidine pharmacokinetic parameters is seen. Nevirapine C _{min} ↑ 1.07	Cimetidine and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Antithrombotics		
Warfarin	The interaction between nevirapine and the antithrombotic agent warfarin is complex, with the potential for both increases and decreases in coagulation time when used concomitantly.	Close monitoring of anticoagulation levels is warranted.
Contraceptives		
Depot medroxyprogesterone acetate 150 mg every 3 months	Depot medroxyprogesterone acetate AUC ↔ Depot medroxyprogesterone acetate C _{min} ↔ Depot medroxyprogesterone acetate C _{max} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C _{max} ↑ 1.20	Nevirapine Oral Suspension did not alter the ovulation suppression effects of depot medroxyprogesterone acetate. Depot medroxyprogesterone acetate and Nevirapine Oral Suspension can be co-administered without dose adjustments.
Ethinylestradiol 35 micrograms	Ethinylestradiol AUC ↓ 0.80 (0.67–0.97) Ethinylestradiol C _{min} ND Ethinylestradiol C _{max} ↔ 0.94 (0.79–1.12)	Oral hormonal contraceptives should not be used as the sole method of contraception in women taking Nevirapine Oral Suspension (see section 4.4). Appropriate doses for hormonal contraceptives (oral or other forms of application) other than depot medroxyprogesterone acetate in combination with Nevirapine Oral Suspension have not been established with respect to safety and efficacy.
Norethisterone 1 mg once daily	Norethisterone AUC ↓ 0.81 (0.70–0.93) Norethisterone C _{min} ND Norethisterone C _{max} ↓ 0.84 (0.73–0.97)	
Drug abuse		
Methadone Individual Patient Dosing	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31–0.51) Methadone C _{min} ND Methadone C _{max} ↓ 0.58 (0.50–0.67)	Methadone-maintained patients beginning Nevirapine Oral Suspension therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.
Herbal products		
St. John's Wort	Serum levels of nevirapine can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). This is due to induction of drug metabolism enzymes and/or transport proteins by St. John's Wort.	St. John's Wort and Nevirapine Oral Suspension must not be co-administered (see section 4.3). The inducing effect may persist for at least 2 weeks after cessation of treatment with St. John's Wort.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Available data on pregnant women indicate no malformative, fetal or neonatal toxicity. No observable teratogenicity was detected in reproductive studies in rats and rabbits (see section 5.3). Caution should be exercised when prescribing nevirapine to pregnant women (see section 4.4). Hepatotoxicity is more frequent in women with CD4 cell counts above 250 cells/mm³; this should be taken in consideration when making the therapeutic decision (see section 4.4).

Women of childbearing potential should not rely on oral contraceptives as the sole method for birth control, since nevirapine might lower the plasma concentrations of oral hormonal contraceptives (see sections 4.4 and 4.5).

Breastfeeding

Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

It is recommended that HIV-infected mothers do not breastfeed in order to avoid transmission of the virus. Only under specific circumstances may the benefits of breastfeeding be considered to outweigh the risks. The most recent official treatment guidelines (e.g. those issued by WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse reactions related to nevirapine in clinical trials were rash, allergic reactions, hepatitis, abnormal liver function tests, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, fatigue, fever, headache and myalgia.

Postmarketing experience has shown that the most serious adverse reactions are Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and serious hepatitis or hepatic failure and hypersensitivity reactions, characterised by rash with constitutional symptoms such as fever, arthralgia, myalgia, rhabdomyolysis and lymphadenopathy, plus visceral involvement, such as hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, and renal dysfunction. The first 18 weeks of treatment is a critical period during which close monitoring is required (see section 4.4).

The following adverse reactions which may be caused by nevirapine have been reported. The estimated frequencies are based on pooled clinical trial data for events considered related to nevirapine treatment.

Frequency is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Investigations

Common: liver function tests abnormal

The most frequent laboratory test abnormality is elevation of liver enzymes, including ALT, AST, GGT, total bilirubin and alkaline phosphatase. Asymptomatic elevations of GGT levels are the most frequent. See also section 4.4

Blood and lymphatic system disorders

Common: granulocytopenia (reported more frequently in children)

Uncommon: anaemia

Nervous system disorders

Common: headache

Gastrointestinal disorders

Common: vomiting, diarrhoea, abdominal pain, nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders (see also section 4.4)

Very common: rash (13.6%)

Uncommon: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (0.1%), angioneurotic oedema, urticaria

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: myalgia

Uncommon: arthralgia

Not known: osteonecrosis (see section 4.4)

General disorders and administration site conditions

Common: fever, fatigue

Not known: immune reactivation syndrome (see section 4.4)

Immune system disorders

Common: hypersensitivity

Not known: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, anaphylaxis

Hepatobiliary disorders

Common: hepatitis (1.4%)

Uncommon: jaundice

Rare: fulminant hepatitis

Metabolic and nutritional disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat and metabolic abnormalities—see section 4.4).

4.8 Overdose

There is no antidote for nevirapine overdosage. Cases of nevirapine overdose at doses ranging from 800 mg to 6000 mg per day for up to 15 days have been reported. Patients have experienced oedema, erythema nodosum, fatigue, fever, headache, insomnia, nausea, pulmonary infiltrates, rash, vertigo, vomiting, increase in transaminases and weight decrease. All of these effects subsided following discontinuation of nevirapine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), ATC code J05AG01.

Mechanism of Action

Nevirapine is a non-competitive inhibitor of the HIV-1 reverse transcriptase, but it does not have a biologically significant inhibitory effect on the HIV-2 reverse transcriptase or on eukaryotic DNA polymerases alpha, beta, gamma, and delta.

Clinical efficacy

Clinical studies on nevirapine have demonstrated significant decreases in plasma HIV RNA and increases in CD4 cell count when used in combination with other nucleoside analogues, a protease inhibitor, or both.

In a multicentre open-label randomised trial (2NN Study) in patients not previously treated with antiretrovirals, 220 patients were assigned to receive nevirapine 400 mg once daily, 387 to nevirapine 200 mg twice daily, 400 to efavirenz once daily and 209 to both efavirenz and nevirapine, all combined with lamivudine and stavudine, for 48 weeks. Treatment failure (the primary endpoint) was reached by 43.7% patients receiving nevirapine once daily, 43.7% receiving Nevirapine twice daily, 37.8% receiving efavirenz and 53.1% receiving both drugs. Antiretroviral therapies with nevirapine or efavirenz were considered to have similar efficacy, but the adverse-effects of regimens containing the two were different.

A multicentre open-label randomised trial (by the NEFA Study Team) in patients who were taking two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and at least one protease inhibitor, and in whom viral suppression had been achieved, switched patients from the protease inhibitor to nevirapine (155 patients), efavirenz (156) or abacavir (149). The likelihood of reaching the endpoint (death, progression to AIDS, or an increase in viral RNA level above 200 copies/ml) at 12 months was 10% in the nevirapine group, 6% in the efavirenz group and 13% in the abacavir group. Fewer patients in the abacavir group (6%) than in the nevirapine group (17%) or the efavirenz group (17%) discontinued the study medication because of adverse events.

Perinatal Transmission

The HIVNET 012 study in Uganda evaluated the efficacy of nevirapine to prevent vertical transmission of HIV-1 infection. Mother-infant pairs were randomised to receive oral nevirapine (mother: Nevirapine 200 mg at the onset of labour; infant: nevirapine 2 mg/kg within 72 hours of birth), or an ultra-short oral zidovudine regimen (mother: zidovudine 600 mg at the onset of labour and 300 mg every 3 hours until delivery; infant zidovudine 4 mg/kg twice daily for 7 days). The cumulative HIV-1 infant infection rate at 14–16 weeks was 13.1% (n = 310) in the nevirapine group, versus 25.1% (n = 308 in the ultra-short zidovudine group (p = 0.00063).

A study in Malawi, involving 3016 infants being breastfed by mothers with HIV-1 infection, compared three regimens: single-dose nevirapine plus 1 week of zidovudine (control regimen) and extended prophylaxis with either nevirapine or nevirapine plus zidovudine. At 9 months, the infection rate in infants who received the control regimen was 10.6%. In contrast, the HIV-1 infection rate in infants receiving extended regimen of nevirapine was 5.2% (p < 0.001) and in infants receiving extended regimen of nevirapine and zidovudine it was 6.4% (p = 0.002).

Drug resistance

The most common resistance mutations selected for by nevirapine are Y181C, K103N and G190A. All of these mutations cause high-level resistance to nevirapine. Patients failing nevirapine-containing antiretroviral therapy can also develop cross-resistance to efavirenz and delavirdine (<http://hivdb.stanford.edu>). Conversely, patients failing therapy which includes efavirenz or delavirdine will usually have a virus cross-resistant to nevirapine. If failing therapy is continued, further resistance mutations will accumulate.

High-level resistance to nevirapine is selected for by a single dose when used alone, as has been demonstrated by the high prevalence of resistance mutations following nevirapine use for prevention of mother-to-child transmission. Due to the long half-life of nevirapine, a period of functional monotherapy with nevirapine may follow upon discontinuation of effective nevirapine-containing antiretroviral therapy. This may cause significant nevirapine resistance, and compromise the efficacy of future NNRTI therapy (see section 4.4).

A study involved infants of HIV-infected mothers receiving either placebo or single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child HIV transmission, followed by subsequent treatment with nevirapine combined with other antiretroviral drugs. The study indicated reduced efficacy of subsequent nevirapine as part of combined therapy in infants who had previously received single-dose nevirapine alone.

A study in 123 women who had received single-dose nevirapine for preventing mother-to-child transmission and who were then treated with nevirapine combined with other antiretroviral drugs indicated that single-dose nevirapine alone reduces the efficacy of subsequent use of nevirapine as part of combination antiretroviral therapy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: Nevirapine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is > 90%.

Following single dose administration of Nevirapine Oral Suspension 10 ml (100 mg nevirapine) in healthy adult volunteers, the mean (\pm SD) nevirapine C_{max} value was 1.5 μ g/ml (\pm 0.3 μ g/ml), and the corresponding value for the area under the concentration–time curve (AUC) was 53 μ g.h/ml (\pm 11 μ g.h/ml). The median (\pm SD) nevirapine t_{max} value was 2.17 (\pm 0.87) hours.

Literature data from 20 HIV-infected patients reported mean steady-state C_{max} and C_{min} in plasma of 5.7 μ g/ml and 3.7 μ g/ml, respectively at a dose of 200 mg nevirapine twice daily. The average area under the curve (AUC) was 109 μ g.hour/ml.

Long-term efficacy appears to be most likely in patients whose nevirapine trough concentration exceeds 3.5 μ g/ml.

Distribution: Nevirapine is lipophilic; the volume of distribution is 1.21 litre/kg. Nevirapine is about 60% bound to plasma. Nevirapine readily crosses the placenta and is found in breast milk.

Biotransformation and elimination: Nevirapine is extensively biotransformed via cytochrome P450 (oxidative) metabolism to several hydroxylated metabolites. Oxidative metabolism of nevirapine is mediated primarily by cytochrome P450 isozymes from the CYP3A family; other isozymes may have a secondary role. Urinary excretion is the principal route of elimination with more than 80% of the urinary elimination in the form of glucuronide conjugates of hydroxylated metabolites. Only a small fraction

(< 5%) is excreted unchanged in urine (representing < 3% of the total dose.)

Nevirapine is an inducer of hepatic cytochrome P450 metabolic enzymes. After a single dose, the half-life of nevirapine is about 45 hours, which is reduced after multiple dosing for 2–4 weeks to about 25–30 hours because of autoinduction (nevirapine inducing its own metabolism).

Special populations:

Renal dysfunction: Renal impairment (mild, moderate and severe) does not significantly change the pharmacokinetics of nevirapine. Patients with creatinine clearance \geq 20 ml/minute do not require an adjustment in nevirapine dosing. However, in subjects with end-stage renal disease requiring dialysis, nevirapine AUC was reduced. There is also accumulation of nevirapine hydroxy-metabolites in plasma. An additional 200-mg dose of nevirapine following each dialysis treatment could help offset the effects of dialysis on nevirapine clearance.

Hepatic dysfunction: The disposition of nevirapine and the five oxidative metabolites is not altered in patients with mild to severe liver fibrosis. However, in patients with hepatic fibrosis nevirapine trough concentration may be up to 2-fold higher than the usual mean trough concentration. Patients with hepatic impairment should be monitored carefully for evidence of drug-induced toxicity.

Paediatric patients: Clearance of nevirapine increased with increasing age in a manner consistent with increasing body surface area. From 65 Zambian children who were dosed according to weight bands (as also recommended in section 4.2) with a fixed-dose combination containing stavudine, lamivudine and nevirapine a 12-hour pharmacokinetic curve was obtained in steady-state conditions. Compared to historical data, nevirapine concentrations were higher and more variable than in adults; as nevirapine underdosing is of greater concern than overdosing, the dosing recommendations appear appropriate.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans other than those observed in clinical studies based on conventional studies of safety, pharmacology, repeated-dose toxicity, and genotoxicity. In reproductive toxicology studies, evidence of impaired fertility was seen in rats. In carcinogenicity studies, nevirapine induces hepatic tumours in rats and mice. These findings are most likely related to nevirapine being a strong inducer of liver enzymes, and not due to a genotoxic mode of action.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Carbopol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sorbitol, sucrose, polysorbate 80, propylene glycol, sodium hydroxide and water.

6.2 Incompatibilities

None.

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date

240 ml

After first opening of the container: 7 months

100 ml

After first opening of the container: 3 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

White opaque high density polyethylene bottle, containing 100 mL or 240 mL of oral solution, with child resistant closure. An oral dosing syringe along with adapter is included in the pack.

6.6 Instructions for use and handling

Shake the bottle gently

7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:

Aurobindo Pharma Limited,

Hyderabad, Telangana State,

India.

MANUFACTURED BY:

Aurobindo Pharma Limited,

Unit-III, Survey No. 313 & 314,

Bachupally, Bachupally Mandal,

Medchal-Malkajgiri District,

Telangana State, INDIA.

8 DATE OF REVISION OF TEXT: 07.12.2023

NDC 65862-057-24 (240 ml)

NDC 65862-057-11 (100 ml)

POM

Botswana Reg. No. : BOT 0700906 S2

Tanzania Reg. No. : TAN 06, 347 J05A AUR

Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0247

Zambia Reg. No. : 127/035

NAFDAC Reg. No. : 04-8377

Moçambique Reg No.: 2547

**Package Leaflet: Information for the patient
“Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL”**

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet since you may need to read it again
- If you have further questions, please ask your doctor
- This medicine has been prescribed for you personally and you should not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

In this leaflet:

1. What is Nevirapine Oral Suspension and how does it work?
2. Questions you should ask yourself before taking Nevirapine Oral Suspension
3. How to take Nevirapine Oral Suspension?
4. Possible side effects of Nevirapine Oral Suspension
5. Storing Nevirapine Oral Suspension
6. Further information

The Marketing Authorisation Holder for Nevirapine Oral Suspension is:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Nevirapine Oral Suspension is manufactured by:

Aurobindo Pharma Limited,
Unit-III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA.

1. WHAT NEVIRAPINE ORAL SUSPENSION IS AND WHAT IT IS USED FOR

Nevirapine Oral Suspension belongs to a group of medicines called antiretrovirals, which are used for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. Nevirapine Oral Suspension is also used to prevent passing HIV-1 infection from mother to baby at birth and during breast-feeding.

The active ingredient of Nevirapine Oral Suspension is called nevirapine. Nevirapine helps to control HIV-1 infection by reducing the multiplication of HIV in the blood. Specifically, nevirapine interferes with the virus enzyme called *reverse transcriptase*, which is needed for making copies of the virus. Because of the way it works, nevirapine is called *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (often abbreviated NNRTI).

To prevent the virus becoming resistant to nevirapine, for therapy your child must take Nevirapine Oral Suspension together with other antiretroviral medicines. Your doctor or health care provider will recommend the best medicines for your child. Nevirapine can sometimes be used alone to prevent passing HIV infection from mother to baby but your doctor or health care provider will give advice on exactly how it should be used.

This medicine is not a cure for HIV infection. While taking Nevirapine Oral Suspension your child may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

This product is intended for use in children. Safety information on use in adults is also provided.

2. BEFORE YOUR CHILD TAKES NEVIRAPINE ORAL SUSPENSION

Your child should not take Nevirapine Oral Suspension:

- if your child is allergic (hypersensitive) to nevirapine or any of the other ingredients of Nevirapine Oral Suspension (see section 6, ‘What Nevirapine Oral Suspension contains’).
- if your child has taken nevirapine before and had to stop the treatment because of:
 - severe skin rash
 - skin rash with other symptoms for example:
 - fever
 - blistering
 - mouth sores
 - inflammation of the eye
 - swelling of the face
 - general swelling
 - shortness of breath
 - muscle or joint pain
 - general feeling of illness
 - abdominal pain
 - allergic (hypersensitivity) reactions
 - inflammation of the liver (hepatitis)
- if your child has severe liver disease
- if your child has had to stop Nevirapine Oral Suspension treatment in the past because of changes in liver function
- If your child is taking St John’s wort (*Hypericum perforatum*, a herbal remedy against depression).

- This herbal substance may stop Nevirapine Oral Suspension from working properly.

Take special care with Nevirapine Oral Suspension

During the first 18 weeks of treatment with Nevirapine Oral Suspension it is very important that your child, you and your child’s doctor or health care provider watch out for signs of liver or skin reactions. The reactions can become severe and even life threatening. Your child is at greatest risk of such a reaction during the first 6 weeks of treatment.

If your child develops severe liver, skin or allergic (hypersensitivity) reactions whilst taking Nevirapine Oral Suspension, your child must **never be given** Nevirapine Oral Suspension again without checking with your child’s doctor or health care provider. Your child must be given the dosage of Nevirapine Oral Suspension as prescribed. This is especially important in the first 14 days of treatment (see more information in ‘How to take Nevirapine Oral Suspension’).

Nevirapine is not a cure for HIV infection. Therefore, your child may continue to develop infections and other illnesses associated with HIV infection. Your child should, therefore, remain in regular contact with the doctor or health care provider. Nevirapine does not prevent passing on of HIV to others. Please ask your child’s doctor or health care provider for more information.

Skin reactions

If your child has severe rash or develops allergic reactions (hypersensitivity) accompanied by other side effects such as:

- fever
- blistering
- mouth sores
- inflammation of the eye
- swelling of the face
- general swelling
- shortness of breath
- muscle or joint pain
- general feeling of illness
- abdominal pain

your child **should stop taking** Nevirapine Oral Suspension and you **must contact** your child’s doctor or health care provider **immediately** as such reactions can be potentially life threatening.

If your child gets mild rash without any other reaction please tell your child’s doctor or health care provider **immediately**, who will advise whether your child should stop taking Nevirapine Oral Suspension.

Liver disease

If your child has symptoms suggesting damage of the liver, such as

- loss of appetite
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- yellow skin and eyes (jaundice)
- dark urine
- discoloured stool
- abdominal pain

your child should stop receiving Nevirapine Oral Suspension and your child’s doctor or health care provider must be contacted **immediately**.

The following patients are at increased risk of developing liver problems:

- women
- those infected with hepatitis B or C
- those with abnormal liver function tests
- those with higher CD4 cell count at the start of nevirapine therapy (women more than 250 cells per cubic millimetre, men more than 400 cells per cubic millimetre)

Immune reactivation syndrome

In some patients with advanced HIV infection (AIDS) who have had other infections that can occur in AIDS patients (AIDS defining illness), signs and symptoms of previous infections may occur soon after starting antiretroviral treatment (‘immune reactivation syndrome’). These symptoms probably result from improvement in the body’s immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms. If you or your child notice any symptoms of infection, please tell your child’s doctor or health care provider immediately.

Bone problems

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). So far, this disease has been reported mainly in adults. The risk of developing this disease may be higher with long-term combination antiretroviral therapy, corticosteroid use, excessive alcohol use, very weak immune system and being overweight. If your child has signs of joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement please tell your doctor or health care provider.

Taking other medicines

Tell your child's doctor, health care provider or pharmacist if your child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription, before starting to take Nevirapine Oral Suspension. Your child's doctor or health care provider might need to check if the other medicines are still needed and adjust doses. Carefully read the package leaflet of all other HIV medicines your child is taking in combination with Nevirapine Oral Suspension.

It is particularly important that you tell your doctor if your child is taking or has recently taken:

- atazanavir, lopinavir with ritonavir, fosamprenavir, or efavirenz (other antiretroviral medicines)
- rifampicin or rifabutin (medicines to treat tuberculosis)
- clarithromycin (medicine to treat bacterial infections)
- fluconazole, itraconazole or ketoconazole (medicines to treat fungal infections)
- quinine (medicine to treat malaria)
- methadone (medicine for managing opioid addiction)
- warfarin (medicine to reduce blood clotting)
- hormonal contraceptives (e.g. the 'pill')
- carbamazepine, phenobarbital or phenytoin (medicines for managing epilepsy)
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*, medicine to treat depression)

Taking Nevirapine Oral Suspension with food and drink

There are no restrictions on taking Nevirapine Oral Suspension with food and drink.

Pregnancy and breast-feeding

A woman who is pregnant or contemplating pregnancy should ask her doctor, health care professional or pharmacist for advice before taking any medicine.

In babies born to mothers who have taken antiretroviral medicines comprising nucleoside and nucleotide analogues, the benefit of reduced risk of becoming infected with HIV outweighs the risk of side effects of these medicines.

If a mother wants to breastfeed her baby, she should ask her doctor or healthcare provider for advice on the risks and benefits. Medicines may be needed for the mother or child or both.

It is generally recommended that the infant is not breast-fed if the mother has HIV infection because it is possible that the baby can become infected with HIV through breast milk.

Driving and using machines

There are no specific studies on the ability to drive vehicles and use machinery. If the ability to drive or use machines seems to be affected then one should not drive or use machines.

Important information about some of the ingredients of Nevirapine Oral Suspension

Nevirapine Oral Suspension oral suspension contains sorbitol. This should be taken into account in those with diabetes mellitus. If a doctor or health care provider has told you that your child has an intolerance to some sugars, contact the child's doctor or health care provider before giving this medicine to your child.

Nevirapine Oral Suspension oral suspension contains methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate. These ingredients can cause allergic reactions over time.

3. HOW TO TAKE NEVIRAPINE ORAL SUSPENSION

For the treatment of HIV infection, your child should not be given Nevirapine Oral Suspension on its own. Your child must take it with at least two other antiretroviral medicines. Your child's doctor or health care provider will recommend the best medicines.

Always give Nevirapine Oral Suspension exactly as described by your child's doctor or health care provider. You should check with your child's doctor, health care provider or pharmacist if you are not sure. Your child's doctor or health care provider will watch out for unwanted effects such as signs of liver or skin reactions. In case of problems your child's doctor or health care provider may decide to interrupt or stop Nevirapine Oral Suspension treatment. Your child's doctor or health care provider might then decide to restart nevirapine at a lower dose.

Your child may take Nevirapine Oral Suspension with food or between meals.

Your child's doctor or health care provider will calculate the dose for your child. The calculation will include your child's age and bodyweight. Make sure that your child's doctor or health care provider clearly tells you what dose you must give to your child.

Nevirapine Oral Suspension oral suspension should only be taken by mouth.

Use the oral dosing syringe supplied with the pack to measure your child's dose accurately.

1. Remove the bottle cap. Keep it safely
2. Hold the bottle firmly. Push the plastic adapter into the neck of the bottle.
3. Insert the syringe firmly into the adapter.
4. Turn the bottle upside down.
5. Pull out syringe plunger until the syringe contains the first part of your full dose.
6. Turn the bottle the correct way up. Remove the syringe from the adapter.
7. Put the syringe into your child's mouth, placing the tip of the syringe against the inside of your child's cheek. Slowly push the plunger in, allowing time to swallow. Do not push too hard and squirt the liquid into the back of your child's throat or your child may choke.
8. Take the syringe out of the bottle and wash it thoroughly in clean water. Let it dry completely before you use it again.

Close the bottle tightly with the cap, leaving the adaptor in place

Treatment of HIV infection (in combination with other antiretroviral drugs)

The dose for treating HIV infection in children is given once a day for the first 14 days of treatment ('lead-in period'). Thereafter your child will be switched to a twice-daily dosing schedule and your child's doctor or health care provider will decide the right dose based on your child's weight. Usual doses are shown in the table below

It is very important that your child takes Nevirapine Oral Suspension only once a day for the first 14 days ('lead-in' period). If your child develops any rash during this period, do not increase the dose but see your child's doctor or health care provider. The 14-day 'lead-in' period can lower the risk of skin rash.

Usual doses for treating HIV infection (in combination with other antiretroviral medicines)		
Child's weight	'Lead-in' dose for first 14 days in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml	Maintenance dose in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml
3–5.9 kg	5 ml once daily	5 ml twice daily
6–9.9 kg	8 ml once daily	8 ml twice daily
10–13.9 kg	10 ml once daily	10 ml twice daily
14–19.9 kg	13 ml once daily	13 ml twice daily
20–24.9 kg	15 ml once daily	15 ml twice daily

Nevirapine is also available as 200-mg tablets for older children, particularly those weighing more than 25 kg. Your child's doctor or health care provider will inform you of the correct dose for your child. Your child's doctor or health care provider will regularly check your child's weight to ensure that the child receives the correct dose.

For adults

The dose for treating HIV infection in adults is 20 ml (200 mg) once a day for the first 14 days of treatment ('lead-in' period). After 14 days, the usual dose is 20 ml (200 mg) twice a day.

It is very important that you take only 20 ml of Nevirapine Oral Suspension a day for the first 14 days ('lead-in' period). If you have any rash during this period, do not increase the dose but see your doctor or health care provider.

As Nevirapine Oral Suspension must always be taken with other HIV antiretroviral medicines, you should follow the instructions for your other medicines carefully. These are supplied in the package leaflets for those medicines.

You should continue to take Nevirapine Oral Suspension for as long as instructed by your doctor or health care provider.

Preventing passing HIV infection from mother to newborn baby

To prevent passing HIV infection from mother to a newborn baby the mother should take a single dose of 20 ml (200 mg) as soon as labour starts. Your doctor or health care provider will give you advice on the choice of medicines during and after pregnancy.

The dose for preventing infection in a newborn baby is started as soon as possible after birth, preferably within the first 6 hours. The medicine is usually given for 6 weeks but it can be given for longer if the baby is breastfeeding and the mother is not taking antiretroviral medicines. Usual doses for the baby are shown in the table below:

Usual doses for preventing HIV infection in a baby	
Age	Dose in ml of Nevirapine Oral Suspension oral suspension 50 mg/5 ml
Birth to 6 weeks weighing under 2.5 kg	1 ml daily
Birth to 6 weeks weighing over 2.5 kg	1.5 ml daily
6 weeks–6 months	2 ml daily

6–9 months	3 ml daily
9 months to 1 week after end of breastfeeding	4 ml daily

If your child takes more Nevirapine Oral Suspension than the child should

Your child must not take more Nevirapine Oral Suspension than prescribed by your child's doctor or health care provider and described in this leaflet. There is very little information on the effects of Nevirapine Oral Suspension overdose. See your doctor or health care provider if your child has taken more Nevirapine Oral Suspension than the child should.

If your child's dose of Nevirapine Oral Suspension is missed

Try to ensure that your child does not miss a dose. If you notice that your child has missed a dose within 8 hours, your child should receive the next dose as soon as possible. If it is longer than 8 hours since the dose was missed, the child should receive the next dose at the usual time.

If your child stops taking Nevirapine Oral Suspension

Taking all doses at the right time:

- ensures that the combination of antiretroviral medicines work as well as possible
- reduces the chances of the HIV infection becoming resistant to the antiretroviral medicines your child is taking.

It is important that your child continues taking Nevirapine Oral Suspension correctly unless your child's doctor or health care provider instructs that your child should stop taking it.

If your child stops taking Nevirapine Oral Suspension for more than 7 days your child's doctor or health care provider will instruct starting the 14-day 'lead-in' period (described above) once again, before returning to the twice-daily dose.

If you have any questions about your child's treatment, ask your doctor, health care provider or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Nevirapine Oral Suspension can cause side effects, but not everybody gets them.

As mentioned in 'Take special care with Nevirapine Oral Suspension', above, the most important side effects of nevirapine are severe and life-threatening skin reactions and serious liver damage.

When rash occurs it is generally mild to moderate. However, in some patients a rash, which appears as a blistering skin reaction, can be severe (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) and deaths have occurred. Most cases of severe rash and mild/moderate rash occur in the first six weeks of treatment.

Allergic (hypersensitivity) reactions can occur. Such reactions may appear as anaphylaxis (a severe form of allergic reaction) with symptoms such as:

- rash
- swelling of the face
- difficulty breathing
- anaphylactic shock

Allergic (hypersensitivity) reactions can also occur as rash with other side effects such as:

- fever
- blistering
- mouth sores
- inflammation of the eye
- swelling of the face
- general swelling
- shortness of breath
- muscle or joint pain
- a reduction in the numbers of white blood cells (granulocytopenia)
- general feeling of illness
- severe problems with liver or kidneys (liver or kidney failure)

Abnormal liver functioning can occur with the use of nevirapine. This includes inflammation of the liver (hepatitis), which can be sudden and intense (fulminant hepatitis), and liver failure, both of which can be fatal. Any of the following symptoms can suggest liver damage:

- loss of appetite
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- yellow skin and eyes (jaundice)
- dark urine
- discoloured stool
- abdominal pain

Evaluation of the side effects is based on the following frequencies:

- Very common: in at least 1 out of 10 patients treated
- Common: in at least 1 out of 100 and less than 1 out 10 patients treated
- Uncommon: in at least 1 out of 1000 and less than 1 out 100 patients treated
- Rare: in at least 1 out of 10,000 and less than 1 out 1000 patients treated

The side effects described below have been experienced by patients given nevirapine: Very common:

- rash

Common:

- decreased numbers of white blood cells (granulocytopenia)
- allergic reactions (hypersensitivity)
- headache
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- abdominal pain
- loose stools
- inflammation of the liver
- muscle pain
- feeling tired (fatigue)
- fever
- abnormal liver function tests

Uncommon:

- decreased numbers of red blood cells (anaemia)
- yellow skin (jaundice)
- severe and life-threatening skin rashes (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis)
- hives (urticaria)
- accumulation of fluid and swelling under the skin (angioedema)
- joint pain

Rare:

- sudden and intense inflammation of the liver (fulminant hepatitis)

Frequency not known:

- drug rash with systemic symptoms (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
- allergic reaction characterized by rash, swelling of the face, difficulty breathing (bronchial spasm) or anaphylactic shock

Combination antiretroviral therapy may cause changes in body shape due to changes in fat distribution. These may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen (belly) and other internal organs, breast enlargement and fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time. Combination antiretroviral therapy may also cause raised lactic acid, resistance to insulin, raised sugar in the blood, and increased fats in the blood (hyperlipaemia).

Use in children

Reduction in white blood cells (granulocytopenia) is more common in children. A reduction in red blood cells (anaemia), which may be related to nevirapine therapy, is also more common in children. As with rash, please inform your doctor or health care provider of any side effects.

If any side effect gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor, health care provider or pharmacist.

5. HOW TO STORE NEVIRAPINE ORAL SUSPENSION

Do not store above 30°C.

Do not use after the expiry date stated on the container.

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Nevirapine Oral Suspension after the expiry date which is stated on the bottle. The expiry date refers to the last day of that month.

240 ml: Use within 7 months after first opening.

100 ml: Use within 3 months after first opening.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL contains

Nevirapine Oral Suspension contains 50 mg of active pharmaceutical ingredient Nevirapine USP (as Nevirapine hemihydrate) per 5 mL of the suspension.

The other ingredients are carbopol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sorbitol, sucrose, polysorbate 80, propylene glycol, sodium hydroxide and water.

What Nevirapine Oral Suspension USP 50 mg/5 mL looks like and contents of the pack

Nevirapine Oral Suspension is a white to off-white, homogeneous suspension. Nevirapine Oral Suspension comes in bottles of 100 mL and 240 mL.

For any information about this medicinal product please contact the local representative of the Marketing Authorization Holder.

Reporting of side effects

"If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
“Suspension buvable de névirapine USP 50 mg/5 ml
Uniquement sur ordonnance”

[Aller au Contenu](#)



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT FINI

Suspension buvable de névirapine USP 50 mg/5 mL

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une mesure de 5 ml de suspension buvable contient 50 mg de Névirapine USP sous forme de névirapine hémihydratée

Excipients : Carbopol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbitol, saccharose, propylène glycol, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

La suspension buvable de névirapine est une suspension homogène de couleur blanche à blanchâtre. Elle est présentée en flacons de 100 ml et 240 ml.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La suspension buvable de névirapine est indiquée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) ayant un poids corporel inférieur à 25 kg (voir rubrique 4.4).

La névirapine est indiquée chez la femme enceinte séropositive pour le VIH (après 14 semaines de grossesse) pour prévenir la transmission materno-fœtale du VIH et dans le cadre d'une prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né. Il est conseillé de consulter les recommandations officielles les plus récentes pour la prévention de la transmission materno-fœtale (PMFT) du VIH (comme celles publiées par l'OMS) afin de choisir le schéma posologique approprié.

Ce produit est principalement destiné à un usage chez l'enfant. Cependant, des informations de sécurité concernant des problèmes de santé présents chez l'adulte, tels que les maladies hépatiques, la grossesse et la lactation, sont également fournies afin de permettre l'accès à toutes les informations importantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

La suspension buvable de névirapine doit être prescrite par des professionnels de santé expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Il est important que la totalité de la dose mesurée de suspension buvable de névirapine soit administrée (ce qui pourra nécessiter de rincer l'instrument de mesure à l'aide d'une petite quantité d'eau et d'administrer cette eau au patient).

La névirapine peut être administrée avec des aliments ou entre les repas.

Le traitement de l'infection par le VIH (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux)

Posologie chez les enfants :

Pour les enfants âgés de plus de 6 semaines et pesant jusqu'à 25 kg, les doses recommandées par l'OMS sont indiquées sous forme de tableau ci-dessous sur la base de 160 à 200 mg/m² (200 mg maximum) une fois par jour pendant deux semaines puis 160 à 200 mg/m² (200 mg maximum) deux fois par jour par la suite.

Fourchette de poids	Dose « d'initiation » pendant 2 semaines		Dose d'entretien	
	Dose en mg	Dose en ml de suspension buvable de névirapine	Dose en mg	Dose en ml de suspension buvable de névirapine
3 à 5,9 kg	50 mg une fois par jour	5 ml une fois par jour	50 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour
6 à 9,9 kg	80 mg une fois par jour	8 ml une fois par jour	80 mg deux fois par jour	8 ml deux fois par jour
10 à 13,9 kg	100 mg une fois par jour	10 ml une fois par jour	100 mg deux fois par jour	10 ml deux fois par jour
14 à 19,9 kg	130 mg une fois par jour	13 ml une fois par jour	130 mg deux fois par jour	13 ml deux fois par jour
20 à 24,9 kg	150 mg une fois par jour	15 ml une fois par jour	150 mg deux fois par jour	15 ml deux fois par jour

Les enfants pesant moins de 10 kg doivent être pesés régulièrement afin de vérifier s'il est nécessaire d'ajuster la dose.

Posologie pour les patients pesant 25 kg ou plus

Pour ces patients, la névirapine est également disponible sous forme de comprimés de 200 mg. La dose recommandée de névirapine est de 200 mg une fois par jour pendant les 14 premiers jours, puis de 200 mg deux fois par jour par la suite. Si un patient pesant 25 kg ou plus est incapable d'avaler les comprimés, cette dose pourra être administrée par suspension buvable, soit 20 ml de suspension buvable de névirapine.

Recommandations pour l'ajustement posologique

Les patients souffrant d'éruptions cutanées pendant la période d'initiation de 14 jours avec une dose par jour ne doivent pas augmenter leur dose de névirapine avant que l'éruption cutanée ne disparaisse. L'éruption cutanée isolée doit être étroitement surveillée (veuillez consulter la rubrique 4.4). Le schéma posologique initial d'une fois par jour ne doit pas être poursuivi au-delà de 28 jours et un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

Les patients interrompant leur traitement par névirapine pendant plus de sept jours doivent le réinstaurer à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines.

Pour connaître les effets indésirables qui nécessitent une interruption du traitement par la névirapine, veuillez consulter la rubrique 4.4.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une clairance de la créatinine > 20 ml/min ne nécessitent pas d'ajustement posologique (voir rubrique 5.2). Pour les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire de suspension buvable de névirapine de 200 mg après chaque traitement par dialyse.

Insuffisance hépatique

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C, voir rubrique 4.3). Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés :

La suspension buvable de névirapine n'a pas été particulièrement étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Posologie dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale

Une dose unique de 200 mg (20 ml de suspension buvable) doit être administrée aux femmes enceintes au déclenchement du travail (Consulter les recommandations officielles les plus récentes pour la prévention de la transmission materno-fœtale (PMFT) du VIH pour obtenir le schéma posologique complet).

Les nouveau-nés doivent recevoir de la névirapine de préférence dans les 6 heures suivant la naissance, et cette administration doit se poursuivre conformément à la posologie indiquée ci-dessous jusqu'à ce que l'enfant atteigne 6 semaines ; les enfants allaités dont la mère ne continue pas à recevoir de la trithérapie après la naissance devront continuer à recevoir de la névirapine jusqu'à 1 semaine après la fin de l'allaitement.

Âge	Dose en mg	Dose en ml de suspension buvable de névirapine 50 mg/5 ml
De la naissance à 6 semaines à un poids de moins de 2,5 kg	10 mg par jour	1 ml par jour
De la naissance à 6 semaines à un poids de plus de 2,5 kg	15 mg par jour	1,5 ml par jour
De 6 semaines à 6 mois	20 mg par jour	2 ml par jour
6 à 9 mois	30 mg par jour	3 ml par jour
De 9 mois à une semaine après la fin de l'allaitement	40 mg par jour	4 ml par jour

4.3 Contre-indications :

Hypersensibilité au composant actif ou à l'un des excipients.

La névirapine ne doit pas être ré-administrée aux patients qui ont nécessité une interruption permanente du traitement en raison d'une éruption cutanée sévère, d'une éruption accompagnée de symptômes généraux, de réactions d'hypersensibilité ou d'une hépatite clinique due à la névirapine.

La névirapine ne doit pas être utilisée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou prétraités par l'aspartate aminotransférase (AST) ou l'alanine aminotransférase (ALT) > à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

La Rifampicine et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées pendant le traitement par névirapine en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction des effets cliniques de la névirapine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les traitements antiviraux, la névirapine doit être associée à au moins deux antirétroviraux supplémentaires (voir rubrique 5.1). Elle ne doit pas être utilisée comme seul traitement antirétroviral étant donné qu'un antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale. La névirapine reste présente dans le sang pendant une période importante après l'interruption ou l'arrêt du traitement, ayant pour résultat une concentration subthérapeutique pouvant provoquer une résistance virale à la névirapine (voir section 5.1).

La névirapine associée à d'autres traitements n'étant pas un traitement curatif du VIH-1, les patients peuvent continuer à souffrir de pathologies dues à la progression de l'infection, y compris des infections opportunistes.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le traitement antirétroviral actuel élimine le risque de transmission du VIH-1 aux autres par contact sexuel ou contamination sanguine. Des précautions appropriées doivent continuer à être prises.

Les 18 premières semaines du traitement par la névirapine constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique) et d'hépatite ou insuffisance hépatique sévères et menaçant le pronostic vital. Le risque d'évènements hépatiques et de réactions cutanées est plus élevé pendant les 6 premières semaines de traitement.

Une surveillance clinique et biologique intensive, dont des tests de la fonction hépatique, doit être assurée lors de l'initiation du traitement et pendant les 6 premières semaines de traitement. Toutefois, le risque d'évènements hépatiques persiste au-delà de cette période et la surveillance doit se poursuivre à des intervalles réguliers. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé à l'instauration du traitement par la névirapine sont associés à un risque plus élevé de développer des évènements indésirables hépatiques. Le traitement par la névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez les hommes avec un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.

Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. La névirapine ne doit pas être réintroduite suite à des réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Dans certains cas, une lésion hépatique a progressé malgré l'interruption du traitement.

La posologie recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période d'initiation de 14 jours (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

Une surveillance étroite des patients est nécessaire afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées pendant les 18 premières semaines du traitement. En cas de survenue d'une éruption cutanée, sévère ou s'accompagnant de signes généraux tels que de la fièvre, des phlyctènes, des lésions buccales, des conjonctivites, un œdème de la face, des douleurs musculaires ou articulaires, ou un malaise général, le patient doit interrompre le traitement et consulter **immédiatement** un médecin. La névirapine ne doit pas être ré-administrée dans ce cas.

En cas de survenue d'une éruption cutanée possiblement associée à la prise de névirapine, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés. Les patients présentant une élévation modérée à sévère (taux d'ASAT ou ALAT > à 5 fois la LSN) doivent arrêter définitivement le traitement par la névirapine.

La névirapine doit être interrompue définitivement et ne pas être ré-administrée chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité caractérisée par une éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que la fièvre, l'arthralgie, la myalgie et la lymphadénopathie, et d'atteintes viscérales telles que l'hépatite, l'éosinophilie, la granulocytopenie et l'atteinte rénale (voir rubrique 4.3.).

Le risque de développement de réactions cutanées graves est favorisé par le non respect de la période d'initiation à la dose de 200 mg par jour (160 à 200 mg/m² pour les patients de moins de 25 kg), et un délai prolongé entre l'apparition des premiers symptômes cutanés et la consultation médicale. Un surdosage de la névirapine peut augmenter la fréquence et la gravité des réactions cutanées telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Les femmes semblent présenter un risque plus élevé de développer une éruption cutanée, qu'elles reçoivent ou non un traitement comprenant de la névirapine.

Il est recommandé d'expliquer aux patients et à leurs soignants qu'une des principales manifestations de toxicité de la névirapine est des éruptions cutanées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter **immédiatement** leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée. La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine survient au cours des 6 premières semaines de traitement. Il est recommandé d'expliquer aux patients et à leurs soignants de ne pas augmenter la dose si une éruption cutanée survient pendant les deux semaines de posologie d'initiation, jusqu'à ce que l'éruption cutanée disparaisse. La posologie d'une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être instauré.

Réactions hépatiques

Il est recommandé d'expliquer aux professionnels de santé, aux patients et à leurs soignants que les réactions hépatiques sont l'une des manifestations majeures de la toxicité de la névirapine et qu'ils devront surveiller l'éventuelle survenue de réactions hépatiques. Ils doivent être vigilants en ce qui concerne les signes et les symptômes précurseurs de l'hépatite comme l'anorexie, les nausées, la bilirubinurie, les selles décolorées, l'hépatomégalie ou la sensibilité du foie. Les patients et leurs soignants doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes surviennent.

Si l'AST ou l'ALT atteint un niveau > à 5 fois la LSN pendant le traitement, l'administration de névirapine doit immédiatement être arrêtée. En cas de retour aux valeurs initiales des taux d'ALAT ou d'ASAT et si le patient n'a pas présenté de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, d'éruption cutanée, de symptômes généraux ou d'autres signes suggérant une atteinte des organes, une ré-administration de la névirapine peut être envisagée, au cas par cas, à la posologie initiale d'une fois par jour adaptée à l'âge du patient pendant 14 jours puis en passant à la posologie d'entretien de deux fois par jour. Dans ce cas une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique est nécessaire. Si les anomalies de la fonction hépatique réapparaissent, le traitement doit être définitivement arrêté.

En cas de survenue de manifestations cliniques d'hépatite, caractérisées par une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère ET des résultats de laboratoire (anomalie modérée à sévère des paramètres biologiques hépatiques, à l'exception de l'augmentation de la gamma glutamyl transférase, GGT), la névirapine doit être définitivement arrêtée. La névirapine ne doit pas être ré-administrée chez des patients ayant nécessité un arrêt définitif du traitement à la suite de manifestations cliniques d'hépatite liées à l'administration de névirapine.

La névirapine ne doit pas être administré en cas de taux d'ASAT ou d'ALAT > à 5 fois la LSN avant l'initiation du traitement, jusqu'à ce que les taux de base d'ASAT/ALAT soient stabilisés à des taux < à 5 fois la LSN (voir rubrique 4.3).

La fonction hépatique doit être surveillée si le patient présente des signes ou symptômes de toxicité hépatique (par exemple l'anorexie, les nausées, la jaunisse, la bilirubinurie, des selles décolorées, l'hépatomégalie ou une sensibilité du foie) ou d'hypersensibilité.

Si le patient présente une insuffisance hépatique modérée, souffre d'hépatite B ou C ou si son taux d'AST ou d'ALT est > à 2,5 fois la LSN avant ou pendant le traitement, la fonction hépatique doit être surveillée plus fréquemment au cours des visites cliniques de routine.

Des élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques apparaissent fréquemment mais elles ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine. Une élévation asymptomatique du gamma glutamyl transférase (GGT) ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement par la névirapine.

Des données collectées chez des patients adultes indiquent que les femmes ont 3 fois plus de risque que les hommes de présenter des réactions hépatiques symptomatiques, souvent associées à une éruption cutanée, et que les patients présentant des taux élevés de CD4 lors de l'initiation du traitement par la névirapine ont également un risque plus élevé de réactions hépatiques symptomatiques avec la névirapine.

Contraception

Les méthodes de contraception hormonales autres que celle de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt sont déconseillées aux patientes traitées par la névirapine en tant que moyen unique de contraception, puisque la névirapine risque de diminuer les taux plasmatiques de ces médicaments. De ce fait, et afin de réduire le risque de transmission du VIH, des moyens de contraception mécaniques (tels que le préservatif) sont recommandés.

Troubles lipidiques

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. Chez l'adulte, le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. Les examens cliniques doivent inclure une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge de manière cliniquement appropriée (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie est considérée multifactorielle (y compris l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une sévère immunosuppression, un indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été signalés, en particulier chez les patients avec une infection avancée du VIH et/ou une exposition à long terme à un traitement par une association d'antirétroviraux. Jusqu'à présent, cette maladie a principalement été recensée chez l'adulte. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs articulaires et arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Syndrome de réactivation immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont généralement été observées au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Quelques exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus (CMV), les infections mycobactériennes et les pneumopathies à Pneumocystis. Il convient d'évaluer tout symptôme inflammatoire et d'initier un traitement dès que nécessaire.

Autres mises en garde

La solution buvable de névirapine contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchites.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

La névirapine est un inducteur du CYP3A et potentiellement du CYP2B6, avec une induction maximale apparaissant dans les 2 à 4 semaines suivant l'initiation de traitement à doses multiples.

En cas de coadministration avec la névirapine, les médicaments substrats de ces systèmes enzymatiques peuvent avoir des concentrations plasmatiques réduites. Il est recommandé de contrôler l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 lorsqu'ils sont associés à la névirapine.

L'absorption de la névirapine n'est pas modifiée par la prise de nourriture, les traitements antiacides, ou les médicaments contenant un tampon alcalin.

Les données d'interaction présentées correspondent aux valeurs des moyennes géométriques avec un intervalle de confiance de 90% (90% IC) quand ces données sont disponibles. ND = Non Déterminé, ↑ = Augmenté, ↓ = Diminué, " = Pas deffet

Médicaments par catégorie thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la coadministration avec la suspension buvable de névirapine
Anti-infectieux		
<i>Antirétroviraux</i>		
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Abacavir	Aucune interaction	L'abacavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
Didanosine	Aucune interaction	La didanosine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique
Lamivudine 50 mg deux fois par jour	Aucune interaction	La lamivudine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique
Stavudine : 30/40 mg deux fois par jour	Aucune interaction significative	La stavudine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
300 mg de tenofovir une fois par jour	Aucune interaction	Le tenofovir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
100 à 200 mg de zidovudine trois fois par jour	Aucune interaction significative	La zidovudine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
600 mg d'éfavirenz une fois par jour		La coadministration de l'éfavirenz et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée à cause d'une toxicité accrue et de l'absence de bénéfice en terme d'efficacité par rapport à l'administration d'un INNTI seul.
<i>Inhibiteurs de la protéase</i>		

Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour 400/100 mg une fois par jour	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg : Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48– 0,71) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0,28 (0,20– 0,40) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↓ 0,72 (0,60– 0,86) Atazanavir/ritonavir 400/100 mg : Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65– 1,02) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0,41 (0,27– 0,60) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↔ 1,02 (0,85– 1,24) (comparé à 300/100 mg sans névirapine) Névirapine AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Névirapine C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Névirapine C _{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)	La coadministration de l'atazanavir/ritonavir et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour	Aucune interaction significative	Le darunavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
Indinavir		La coadministration de l'indinavir et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée. La prescription concomitante d'indinavir potentialisé par du ritonavir n'est recommandée que si une pharmacovigilance thérapeutique est possible.
1,4 g de fosamprénavir deux fois par jour	Amprénavir AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) Amprénavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) Amprénavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89) Névirapine ASC ↑ 1,29 (1,19–1,40) Névirapine C _{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) Névirapine C _{max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)	La coadministration de fosamprénavir et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée si le fosamprénavir n'est pas coadministré avec du ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	Amprénavir AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprénavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96) Amprénavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10) Névirapine AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) Névirapine C _{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) Névirapine C _{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Le fosamprenavir/ritonavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
400/100 mg de lopinavir/ritonavir (gélules) deux fois par jour	Chez l'adulte : Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62–0,95)	Une augmentation de la dose de Lopinavir/Ritonavir à 533/133 mg (4 gélules) ou 500/125 mg (5 comprimés de 100/25 mg chacun) deux fois par jour au cours d'un repas est recommandée lorsqu'il est coadministré avec la suspension buvable de névirapine. Le lopinavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique de cette dernière.
300/75 mg/m ² de lopinavir/ritonavir (suspension buvable) deux fois par jour	Chez l'enfant : Lopinavir ASC ↓ 0,78 (0,56–1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64–1,16)	Chez les enfants, une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 300/75 mg/m ² deux fois par jour, au cours d'un repas, doit être envisagée lorsque le lopinavir/ritonavir est coadministré avec la névirapine, en particulier chez les patients chez qui une diminution de la sensibilité au lopinavir/ritonavir est suspectée.
750 mg de nelfinavir trois fois par jour		La névirapine pourrait réduire la concentration du nelfinavir, la coadministration doit donc être évitée, sauf si l'effet antiviral peut être étroitement surveillé.
600 mg de ritonavir deux fois par jour	Aucune interaction	Le ritonavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
Saquinavir/ritonavir	Les données limitées disponibles avec le saquinavir capsule molle en association au ritonavir ne suggèrent aucune interaction cliniquement significative entre le saquinavir boosté par le ritonavir et la névirapine.	Le saquinavir/ritonavir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
500/200 mg de tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	Les données limitées issues d'une étude chez des patients infectés par le VIH ont montré une diminution de 20% de la C _{min} de tipranavir non cliniquement significative.	Le tipranavir et la névirapine sont hépatotoxiques et leurs coadministration n'est pas recommandée.
<i>Inhibiteurs d'entrée</i>		
Enfuvirtide	En raison du métabolisme de l'enfuvirtide, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et la névirapine.	L'enfuvirtide et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique
300 mg de maraviroc une fois par jour	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94–2,52) comparé à des valeurs historiques Les concentrations de névirapine n'ont pas été mesurées, aucun effet n'est attendu.	Le maraviroc et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		
400 mg de raltégravir deux fois par jour	Aucune donnée clinique n'est disponible. Étant donné la voie métabolique du raltégravir aucune interaction n'est prévue.	Le raltégravir et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique.
Antibiotiques		

500 mg de clarithromycine deux fois par jour	<p>Clarithromycine AUC ↓ 0,69 (0,62- 0,76) Clarithromycine C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Clarithromycine C_{max} ↓ 0,77 (0,69 -0,86)</p> <p>Métabolite 14-OH clarithromycine AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Métabolite 14-OH clarithromycine C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Métabolite 14-OH clarithromycine C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Névirapine AUC ↑ 1,26 névirapine C_{min} ↑ 1,28 névirapine C_{max} ↑ 1,24 comparé à des valeurs historiques</p>	L'exposition à la clarithromycine a été significativement réduite, l'exposition au métabolite 14-OH a été augmentée. Le métabolite actif ayant une activité réduite contre le complexe Mycobacterium avium intracellulaire, l'activité globale contre l'agent pathogène peut être altérée. Des alternatives thérapeutiques à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées. Un suivi attentif de la fonction hépatique est recommandé.
150 ou 300 mg de rifabutine une fois par jour	<p>Rifabutine AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutine C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutine C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Métabolite 25-O-désacétylrifabutine ASC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine C_{min} ASC ↑ 1,22 (0,86-1,74) Métabolite 25-O-désacétylrifabutine C_{max} ASC ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Une augmentation de la clairance apparente de la névirapine (de 9%) par rapport à des données historiques, sans signification clinique, a été rapportée.</p>	Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la rifabutine et de névirapine n'a été observé. La rifabutine et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrées sans ajustement posologique. Cependant, en raison de la forte variabilité interindividuelle, certains patients peuvent présenter une augmentation importante de l'exposition à la rifabutine, et peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité liée à la rifabutine. Par conséquent, une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante.
600 mg de rifampicine par jour	<p>Rifampicine AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicine C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Névirapine ASC ↓ 0,42 névirapine C_{min} ↓ 0,32 névirapine C_{max} ↓ 0,50 comparé à des valeurs historiques.</p>	La coadministration de rifampicine et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). La rifabutine peut être envisagée comme alternative à la rifampicine pour le traitement des patients infectés par la tuberculose.
Antifongiques		
200 mg de fluconazole une fois par jour	<p>200 mg de fluconazole une fois par jour Fluconazole AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazole C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazole C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>névirapine : exposition : ↑ 100% par rapport aux valeurs historiques lorsque la névirapine est administrée seule.</p>	Une surveillance étroite des patients est nécessaire afin de déceler l'éventuelle survenue d'une toxicité à la névirapine du fait du risque d'augmentation de l'exposition à la suspension buvable de névirapine.
200 mg d'itraconazole une fois par jour	<p>Itraconazole AUC ↓ 0,39 Itraconazole C_{min} ↓ 0,13 Itraconazole C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Névirapine : il n'y a pas eu de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la névirapine.</p>	Une augmentation de la posologie de l'itraconazole doit être envisagée lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante.
400 mg de Kétoconazole une fois par jour	<p>Kétoconazole AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Kétoconazole C_{min} ND Kétoconazole C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>névirapine : concentrations plasmatiques : ↑ 1,15-1,28 par rapport aux contrôles historiques.</p>	La coadministration de kétoconazole et de suspension buvable de névirapine n'est pas recommandée.
Antipaludiques		
Quinine	<p>Quinine ASC ↓ 0,67 Quinine C_{max} ↓ 0,64</p>	La névirapine réduit de manière significative les concentrations plasmatiques de la quinine et peut réduire son effet antipaludique.
Atovaquone, chloroquine, méfloquine, proguanil, sulfadoxine ou pyriméthamine	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	Sur une base théorique, des interactions cliniquement significatives avec la névirapine sont peu probables.
Luméfantrine,	<p>Luméfantrine AUC ↑ 1,56 Luméfantrine C_{max} ↑ 1,24</p>	Des études préliminaires n'indiquent aucune augmentation des effets indésirables de la luméfantrine. Névirapine et Artemether + luméfantrine peuvent être coadministrés sans ajustement de la posologie (voir aussi Artemisinin et ses dérivés)
Artemisinin et ses dérivés	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	La névirapine peut réduire les concentrations de l'artémisinine et ses dérivés mais les conséquences cliniques sont encore inconnues.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne	Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'est disponible.	Il est attendu que les concentrations de névirapine et de l'anticonvulsivant soient réduites, ce qui conduira à l'échec du traitement. La coadministration doit être évitée, sauf si l'effet antiviral (et antiépileptique) peut être étroitement surveillé.
Antiacides		
Cimétidine	<p>Cimétidine: aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine n'a été observé. névirapine C_{min} ↑ 1,07</p>	La cimétidine et la névirapine peuvent être associées sans ajustement posologique.
Antithrombotiques		

Warfarine	L'interaction entre la névirapine et l'agent antithrombotique de la warfarine est complexe, avec un risque aussi bien d'augmentation que de réduction du temps de coagulation lorsque ces médicaments sont utilisés de façon concomitante.	Une étroite surveillance de l'activité anticoagulante est nécessaire.
Contraceptifs		
150 mg d'acétate de médroxyprogestérone tous les 3 mois	Acétate de médroxyprogestérone AUC ↔ Acétate de médroxyprogestérone en dépôt C _{min} ↔ Acétate de médroxyprogestérone C _{max} ↔ C _{max} : ↔ Luméfántrine AUC ↑ 1,20 Luméfántrine C _{max} ↑ 1,20	La coadministration de névirapine n'a pas affecté la suppression de l'ovulation induite par l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt. L'acétate de médroxyprogestérone en dépôt et la suspension buvable de névirapine peuvent être coadministrés sans ajustement posologique.
Éthinylestradiol 35 microgrammes	Ethinylestradiol AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) Ethinylestradiol C _{min} ND Ethinylestradiol C _{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Les contraceptifs hormonaux oraux comme méthode unique de contraception sont déconseillés chez les femmes traitées par la névirapine (voir rubrique 4.4). Les doses appropriées de contraceptifs hormonaux (oraux ou autres formes d'application) autres que l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt en association avec la névirapine n'ont pas été établies en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.
1 mg de noréthistérone une fois par jour	Noréthistérone AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) Noréthistérone C _{min} ND Noréthistérone C _{max} ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
Substitutifs aux stupéfiants		
Méthadone en dose individualisée	Méthadone AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Méthadone C _{min} ND Méthadone C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Une surveillance des patients sous méthadone initiant un traitement par suspension buvable de névirapine est nécessaire afin de déceler l'apparition d'un syndrome de sevrage éventuel et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
Produits à base de plantes		
Millepertuis	Les concentrations sériques de névirapine peuvent être réduites lors de l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis des enzymes du métabolisme et/ou des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être coadministrées avec la suspension buvable de névirapine (voir rubrique 4.3). L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'interruption du traitement par le millepertuis.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles actuellement concernant les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité foeto/néonatale ou entraînant des malformations. Aucun effet tératogène observable n'a été constaté lors d'études sur la reproduction menées chez la rate et la lapine (voir rubrique 5.3). De la prudence doit être exercée lors de la prescription de la névirapine chez la femme enceinte. (voir rubrique 4.4). L'hépatotoxicité étant plus fréquente chez la femme avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³, ces éléments doivent être pris en considération lors de la décision thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser les contraceptifs oraux comme seul moyen de contraception, étant donné que la névirapine peut réduire les concentrations plasmatiques des pilules contraceptives (voir rubrique 4.4 et 4.5).

Allaitement

La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter un risque de transmission du virus. Les bénéfices de l'allaitement ne peuvent être considérés comme supérieurs aux risques encourus que dans certaines circonstances. Les recommandations officielles les plus récentes de traitement (par exemple celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables le plus souvent décrits et imputés à la névirapine ont été des cas d'éruption cutanée, de réactions allergiques, d'hépatites, des tests de la fonction hépatique anormaux, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de douleurs abdominales, d'asthénie, de fièvre, de céphalées, et de myalgies.

L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de la névirapine montre que les effets indésirables les plus graves sont les cas de syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique, les nécrolyses épidermiques toxiques et les réactions d'hypersensibilité, caractérisées par des éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que la fièvre, l'arthralgie, la myalgie, la rhabdomyolyse, la lymphadénopathie ainsi que d'atteintes viscérales telles que l'hépatite, l'éosinophilie, la granulocytopenie et l'atteinte rénale. Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants, pouvant être associés à l'administration de la névirapine, ont été rapportés. L'estimation de leur fréquence de survenue est basée sur l'analyse groupée des données des essais cliniques concernant les événements considérés comme associés au traitement par la névirapine.

Les fréquences de survenue sont définies par la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000); très rare (< 1/10 000), inconnu (n'a pas pu être estimée à partir des données disponibles).

Investigations

Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique

L'anomalie des tests en laboratoire la plus fréquente est une élévation des enzymes hépatiques, dont l'ALT, l'AST, le GGT, la bilirubine totale et la phosphatase alcaline. Les élévations asymptomatiques des taux de GGT sont les plus fréquentes. (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Granulocytopenies (rapportées plus fréquemment chez les enfants)

Peu fréquent : Anémie

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées

Affections gastro-intestinales

Fréquent : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir également la rubrique 4.4)

Très fréquent : Éruption cutanée (13.6%)

Peu fréquent : Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (0,1 %), œdème angioneurotique, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgie

Peu fréquent : Arthralgies

Inconnu : **Ostéonécrose (voir rubrique 4.4)**

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Fièvre, fatigue

Inconnu : Syndrome de restauration immunitaire (voir section 4.4)

Troubles du système immunitaire

Fréquent : Hypersensibilité

Inconnu : Réaction cutanée avec éosinophilie et symptômes généraux, anaphylaxie

Affections hépato-biliaires

Fréquent : Hépatite (1.4%)

Peu fréquent : Jaunisse

Rare : Hépatite fulminante

Affections métaboliques et nutritionnelles

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à une redistribution de la masse grasse corporelle et des anomalies métaboliques (voir rubrique 4.4).

4.8 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu de la névirapine en cas de prise d'une dose excessive. Des cas de surdosage à la névirapine ont été rapportés, concernant des doses comprises entre 800 et 6000 mg par jour sur des périodes allant jusqu'à 15 jours. Ils se sont manifestés par des œdèmes, des érythèmes noueux, une asthénie, de la fièvre, des céphalées, des insomnies, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, élévation des transaminases et une perte de poids. Tous ces événements ont régressé à l'arrêt du traitement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), code ATC : J05AG01.

Mécanisme d'action

La névirapine est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse du VIH-1, mais n'a aucun effet inhibiteur biologiquement significatif sur la transcriptase inverse du VIH-2 ou sur les ADN-polymérase alpha, bêta, gamma, et delta des eucaryotes.

Efficacité clinique

Des études cliniques sur la névirapine ont indiqué une diminution de l'ARN VIH plasmatique et une augmentation du taux de CD4 lorsqu'elle est coadministrée avec d'autres analogues nucléosidiques, un inhibiteur de la protéase, ou les deux.

Lors d'une étude randomisée, en ouvert et multicentrique (étude 2NN) chez des patients n'ayant pas précédemment reçu d'antirétroviraux, 220 patients ont reçu 400 mg de névirapine une fois par jour, 387 ont reçu 200 mg de névirapine deux fois par jour, 400 patients ont reçu de l'éfavirenz une fois par jour et 209 patients ont reçu de l'éfavirenz et de la névirapine, tous en association avec de la lamivudine et de la stavudine, pendant 48 semaines. L'échec du traitement (le critère principal) a été atteint par 43,7 % des patients ayant reçu de la névirapine une fois par jour, 43,7 % des patients ayant reçu de la névirapine deux fois par jour, 37,8 % des patients ayant reçu de l'éfavirenz et 53,1 % des patients ayant reçu les deux médicaments. Les traitements antirétroviraux à la névirapine ou à l'éfavirenz furent considérés comme d'une efficacité similaire, mais les effets indésirables des schémas posologiques contenant les deux médicaments furent différents.

Une étude randomisée, en ouvert et multicentrique (par l'équipe d'étude NEFA) chez des patients traités par deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et au moins un inhibiteur de la protéase, et chez qui la suppression virale a été atteinte, a remplacé l'inhibiteur de la protéase par de la névirapine (155 patients), de l'éfavirenz (156) ou de l'abacavir (149). La probabilité d'atteindre le critère principal de l'étude (le décès, la progression vers un syndrome d'immunodéficience acquise, ou une augmentation des charges virales d'ARN au-delà de 200 copies par millilitre) au bout de 12 mois était de 10 % dans le groupe traité par névirapine, 6 % dans le groupe traité par éfavirenz et 13 % dans le groupe traité par abacavir. Moins de patients dans le groupe abacavir (6%) que dans le groupe névirapine (17%) ou éfavirenz (17%) ont arrêté le traitement de l'étude à cause d'événements indésirables.

Transmission périnatale

L'étude HIVNET 012 effectuée en Ouganda a évalué l'efficacité de la névirapine à prévenir la transmission verticale de l'infection par le VIH-1. Les couples mère-enfant étaient randomisés pour recevoir la névirapine par voie orale (mère : dose de névirapine de 200 mg au déclenchement du travail ; nouveau-né : dose de 2 mg/kg dans les 72 heures suivant la naissance), ou la zidovudine selon un schéma thérapeutique ultra-court par voie orale (mère : 600 mg de zidovudine au déclenchement du travail puis 300 mg toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement, enfant : 4 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours). Le taux cumulé d'infection par le VIH-1 chez l'enfant à 14-16 semaines était de 13,1 % (n = 310) dans le groupe névirapine versus 25,1 % dans le groupe de traitement ultra-court par zidovudine (n = 308) (p = 0,00063).

Une étude effectuée à Malawi, portant sur 3016 nourrissons allaités par une mère infectée par le VIH-1, a comparé trois schémas posologiques : une dose unique de névirapine plus 1 semaine de zidovudine (schéma posologique de contrôle) et une prophylaxie étendue avec de la névirapine ou de la névirapine associée à du zidovudine. À 9 mois, le taux d'infection chez les enfants ayant suivi le schéma posologique de contrôle était de 10,6 %. Par contraste, le taux d'infection par le VIH-1 chez les enfants suivant un schéma posologique étendu de névirapine fut de 5,2 % (p < 0,0001) et de 6,4 % (p = 0,002) chez les enfants suivant un schéma posologique étendu de névirapine et de zidovudine.

Pharmacorésistance

Les mutations de résistance les plus fréquentes sélectionnées pour la névirapine sont Y181C, K103N et G190A. Toutes ces mutations causent une résistance de niveau élevé à la névirapine. Les patients chez qui le traitement antirétroviral contenant de la névirapine échoue peuvent également développer une résistance croisée à l'éfavirenz et à la délavirdine (<http://hivdb.stanford.edu>). Inversement, les patients chez qui le traitement contenant de l'éfavirenz ou de la délavirdine échoue sont généralement porteurs d'un virus présentant une résistance croisée à la névirapine. Si le traitement échoué est poursuivi, d'autres mutations de résistance continueront à se développer.

Une résistance de niveau élevé à la névirapine est sélectionnée avec une dose unique en monothérapie, comme cela a été démontré par une prévalence élevée des mutations de résistance suite à l'administration de la névirapine pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Étant donné la longueur de la demi-vie de la névirapine, une période de monothérapie fonctionnelle à la névirapine peut suivre l'interruption du traitement par antirétroviraux contenant la névirapine. Ceci pourra causer une résistance importante à la névirapine et compromettre l'efficacité des traitements INNTI futurs (voir rubrique 4.4).

Une étude a été menée sur des enfants de mères infectées par le VIH qui avaient reçu soit un placebo soit une dose unique de névirapine pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, puis avaient par la suite été traités par la névirapine en association avec d'autres traitements antiviraux. L'étude a indiqué une réduction de l'efficacité de la névirapine au sein d'une combinaison de traitements prise par la suite chez les nourrissons qui avaient auparavant reçu une dose unique de névirapine.

Une étude portant sur 123 femmes qui avaient reçu une dose unique de névirapine pour la prévention de la transmission materno-foetale et qui ont ensuite été traitées par la névirapine en association avec d'autres traitements antirétroviraux a indiqué qu'une seule dose unique de névirapine réduisait l'efficacité de la prise de névirapine au sein d'une combinaison de traitements antirétroviraux par la suite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : La névirapine est rapidement absorbée après une administration orale. Sa biodisponibilité est > à 90 %.

Suite à l'administration d'une dose unique de suspension buvable de névirapine de 10 ml (100 mg de névirapine) chez des volontaires sains adultes, la valeur moyenne (\pm ÉT) C_{max} de la névirapine s'élevait à 1,5 µg/ml (\pm 0,3 µg/ml), et la valeur correspondante de l'aire sous la courbe (ASC) de concentration par rapport au temps s'élevait à 53 µg.h/ml (\pm 11 µg.h/ml). La valeur moyenne (\pm ÉT) t_{max} de la névirapine s'élevait à 2,17 (\pm 0,87) heures.

D'après des données de la littérature portant sur 20 patients infectés par le VIH, les concentrations moyennes C_{max} et C_{min} à l'état d'équilibre dans le plasma étaient respectivement de 5,7 µg/ml et de 3,7 µg/ml chez des patients prenant 200 mg de névirapine 2 fois par jour. L'aire sous la courbe moyenne (ASC) s'élevait à 109 µg.heure/ml.

L'efficacité à long terme du traitement semble vraisemblablement liée à des concentrations résiduelles de névirapine supérieures à 3,5 µg/ml chez les patients.

Distribution : La névirapine est lipophile ; son volume de distribution est de 1,21 l/kg. La névirapine est liée au plasma à environ 60 %. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination : La névirapine est très fortement métabolisée par le système oxydatif du cytochrome P450 (oxydatif), donnant naissance à plusieurs métabolites hydroxylés. Le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement médié par les iso-enzymes CYP3A du cytochrome P450, et d'autres isoenzymes peuvent jouer un rôle accessoire. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination avec plus de 80 % d'élimination urinaire sous forme de glycuconjugués des métabolites hydroxylés. Seule une faible fraction (< 5 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (représentant < 3% de la dose totale).

La névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques du cytochrome P450. Après une dose unique, la demi-vie de la névirapine est d'environ 45 heures, qui est réduite à environ 25-30 heures suite à l'administration de doses multiples pendant 2-4 semaines en raison de l'auto-induction (la névirapine induisant son propre métabolisme).

Populations particulières :

Atteinte de la fonction rénale : L'insuffisance rénale (légère, modérée ou sévère) n'a pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de névirapine. Chez les patients ayant une clairance à la créatinine \geq à 20 ml/min, une adaptation posologique de névirapine n'est pas nécessaire. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, l'ASC de la névirapine a été réduite. Une accumulation des métabolites hydroxy de la névirapine dans le plasma a également été observée. Une dose additionnelle de 200 mg de névirapine après chaque dialyse peut compenser l'effet de la dialyse sur la clairance de la névirapine.

Atteinte de la fonction hépatique : le profil pharmacocinétique de la névirapine et des cinq métabolites oxydés n'a pas été modifiée chez les patients souffrant d'une fibrose du foie légère à sévère. Cependant, les patients ayant une fibrose hépatique ont présenté des concentrations résiduelles de névirapine pouvant atteindre 2 fois la concentration résiduelle moyenne habituelle. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être attentivement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse.

Population pédiatrique : La clairance de la névirapine augmente avec l'âge proportionnellement à l'augmentation de la surface corporelle. Une courbe pharmacocinétique de 12 heures a été obtenue à l'état d'équilibre à partir d'une étude réalisée sur 65 enfants zambiens ayant reçu des doses proportionnelles à leur catégorie de poids (comme recommandé en rubrique 4.2) avec une association de doses fixes contenant de la stavudine, de la lamivudine et de la névirapine. Les concentrations en névirapine étaient plus élevées et plus variables que chez les adultes par rapport aux valeurs historiques, et étant donné qu'il est plus problématique de sous-doser que de surdoser la névirapine, les recommandations posologiques semblent être appropriées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'espèce humaine autres que ceux observés lors d'essais cliniques basés sur les études classiques de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité. Lors d'études de toxicologie reproductive, une altération de la fécondité a été observée chez le rat. Les études de carcinogénicité ont montré que la névirapine induisait des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ces manifestations sont plus vraisemblablement liées au puissant potentiel inducteur de la névirapine sur les enzymes hépatiques qu'à un mécanisme génotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbopol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sorbitol, saccharose, polysorbate 80, propylène glycol, hydroxyde de sodium et eau.

6.2 Incompatibilités

Aucune.

6.3 Durée de conservation

36 mois

240 ml

Après la première ouverture du récipient : 7 mois

100 ml

Après la première ouverture du récipient : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en polyéthylène haute densité blanche opaque, contenant 100 ml ou 240 ml de suspension buvable avec un bouchon sécurité-enfant. Une seringue doseuse et un adaptateur sont également inclus dans l'emballage.

6.6 Précautions particulières d'emploi et manipulation

Agiter délicatement le flacon.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Fabriqué par:

AUROBINDO PHARMA LIMITED

Unit-III, Survey No. 313 & 314,

Bachupally, Bachupally Mandal,

Medchal-Malkajgiri District,

Telangana State, INDIA.

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 07.12.2023

NDC 65862-057-24 (240 ml)

NDC 65862-057-11 (100 ml)

POM

Botswana Reg. No. : BOT 0700906 S2

Tanzania Reg. No. : TAN 06, 347 J05A AUR

Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0247

Zambia Reg. No. : 127/035

NAFDAC Reg. No. : 04-8377

Moçambique Reg No.: 2547

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR
"Suspension buvable de névirapine USP 50 mg/5 mL"

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Veuillez conserver cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, veuillez vous adresser à votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que la suspension buvable de névirapine et dans quels cas est-elle utilisée ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre la suspension buvable de névirapine ?
3. Comment prendre la suspension buvable de névirapine ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels de la suspension buvable de névirapine ?
5. Comment conserver la suspension buvable de névirapine ?
6. Informations supplémentaires

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la Suspension buvable de névirapine est :

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
Inde.

La Suspension buvable de névirapine est fabriquée par :

Aurobindo Pharma Limited,
Unit-III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
État du Telangana, INDE.

1. QU'EST-CE QUE LA SOLUTION BUVABLE DE NÉVIRAPINE ET DANS QUEL CAS EST-ELLE UTILISÉE ?

La suspension buvable de névirapine appartient à un groupe de médicaments appelés antirétroviraux, utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). La suspension buvable de névirapine est également utilisée pour prévenir la transmission de l'infection par le virus du VIH-1 de la mère à l'enfant pendant la naissance ou pendant l'allaitement.

La substance active de la Solution buvable de névirapine est dénommée névirapine. La névirapine aide à contrôler l'infection par le VIH-1 en réduisant la multiplication du VIH dans le sang. Plus précisément, la névirapine interfère avec l'enzyme du virus appelée *transcriptase inverse*, qui est nécessaire à la production de copies du virus. En raison de son fonctionnement, la névirapine est dénommée *inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse* (INNTI).

Pour éviter que le virus ne devienne résistant à la névirapine, votre enfant devra suivre un traitement associant la Suspension buvable de névirapine à d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin ou professionnel de santé déterminera quels médicaments sont les plus adaptés au cas de votre enfant. La névirapine peut parfois être administrée seule pour éviter de transmettre l'infection par le VIH de la mère à l'enfant, mais votre docteur ou professionnel de santé vous conseillera sur la manière exacte de l'utiliser.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Votre enfant peut continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH pendant la prise de la suspension buvable de névirapine.

Ce produit est destiné à un usage chez l'enfant. Des informations de sécurité concernant son utilisation chez l'adulte sont également fournies.

2. INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE DONNER LA SUSPENSION BUVABLE DE NÉVIRAPINE À VOTRE ENFANT

Votre enfant ne doit jamais prendre de Suspension buvable de névirapine :

- S'il est allergique (hypersensible) à la névirapine ou à l'un des autres ingrédients de la Suspension buvable de névirapine (voir la rubrique 6 de cette notice, « Que contient la suspension buvable de névirapine »).
- S'il a déjà pris la suspension buvable de névirapine auparavant et a dû arrêter le traitement car il a eu :
 - des éruptions cutanées sévères
 - Des éruptions cutanées avec d'autres symptômes, par exemple :
 - de la fièvre
 - des cloques
 - des ulcérations buccales
 - une inflammation oculaire
 - un gonflement du visage
 - un gonflement général
 - un essoufflement

- des douleurs articulaires ou musculaires
- une sensation de malaise générale
- des douleurs abdominales
- des réactions allergiques (hypersensibilité)
- des inflammations du foie (hépatite)
- S'il souffre d'une maladie grave du foie.
- S'il a dû arrêter un traitement à la Suspension buvable de névirapine par le passé à cause de changements dans sa fonction hépatique.
- S'il prend des médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une substance phytothérapeutique contre la dépression).
- Cette substance de phytothérapie peut empêcher le fonctionnement de la Suspension buvable de névirapine.

Précautions d'emploi spéciales pour la suspension buvable de névirapine

Au cours des 18 premières semaines de votre traitement par la Suspension buvable de névirapine, il est très important que vous, votre enfant et son médecin ou professionnel de santé fassiez attention à tout signe d'atteinte hépatique ou cutanée. Celles-ci peuvent devenir graves et même mettre la vie de votre enfant en danger. Il est plus susceptible d'avoir une telle réaction au cours des 6 premières semaines de traitement.

Si votre enfant développe des réactions hépatiques, cutanées ou allergiques (hypersensibilité) durant la prise de Suspension buvable de névirapine, il ne devra plus **jamais recevoir** de Suspension buvable de névirapine sans consulter son médecin ou professionnel de santé. Vous devez respecter la dose de Suspension buvable de névirapine prescrite par votre médecin. Ceci est particulièrement important pendant les 14 premiers jours du traitement (pour plus d'informations, voir le paragraphe « Comment prendre la Suspension buvable de névirapine »).

La névirapine ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Votre enfant peut continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH. Votre enfant doit donc rester en contact régulier avec son médecin ou professionnel de santé. La névirapine ne permet pas d'éviter la transmission du VIH aux autres. Veuillez vous référer au médecin ou professionnel de santé de votre enfant pour plus d'informations.

Réactions cutanées

Si votre enfant développe des réactions cutanées ou allergiques (hypersensibilité) accompagnées d'autres effets indésirables tels que les symptômes suivants :

- de la fièvre
- des cloques
- des ulcérations buccales
- une inflammation oculaire
- un gonflement du visage
- un gonflement général
- un essoufflement
- des douleurs articulaires ou musculaires
- une sensation de malaise générale
- des douleurs abdominales

Votre enfant **doit arrêter de prendre** la Suspension buvable de névirapine et vous **devez contacter** votre médecin ou professionnel de santé **immédiatement** car ces effets peuvent mettre la vie de votre enfant en danger.

Si vous remarquez sur la peau de votre enfant une éruption cutanée légère sans autre effet associé, prévenez votre médecin ou professionnel de santé **immédiatement**, afin qu'il vous indique si votre enfant doit arrêter le traitement par Suspension buvable de névirapine.

Maladie hépatique

Si vous avez des symptômes suggérant une atteinte du foie, tels que

- une perte d'appétit
- des nausées
- des vomissements
- un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- des urines foncées
- des selles décolorées
- des douleurs abdominales

Votre enfant doit arrêter de prendre la Suspension buvable de névirapine et vous devez contacter **immédiatement** son médecin ou professionnel de santé.

Certains patients ont un risque plus élevé de développer des problèmes hépatiques :

- les femmes
- les patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B ou C
- les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux
- les patients avec un nombre plus élevé de cellules CD4 au début du traitement par la névirapine (les femmes avec plus de 250 cellules par millimètre cube, les hommes avec plus de 400 cellules par millimètre cube).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste (définissant l'entrée en stade SIDA), les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections

antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement antirétroviral (« syndrome de restauration immunitaire ») Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous ou votre enfant remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer son médecin ou professionnel de santé immédiatement.

Problèmes osseux.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). Jusqu'à présent, cette maladie a principalement été recensée chez l'adulte. La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une faiblesse du système immunitaire et un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des facteurs de risque de développement de cette maladie. Si votre enfant présente des signes de raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir, veuillez en informer son médecin ou professionnel de santé.

Prise d'autres médicaments

Veuillez indiquer au médecin, pharmacien ou professionnel de santé de votre enfant s'il prend ou a pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, avant le début du traitement par Suspension buvable de névirapine. Le médecin ou professionnel de santé de votre enfant peut avoir à vérifier si ces médicaments sont toujours nécessaires et à ajuster leur posologie. Lisez attentivement les notices accompagnant tous les autres médicaments anti-VIH que votre enfant prend en même temps que la Suspension buvable de névirapine.

Il est particulièrement important que vous informiez votre médecin si votre enfant prend ou a pris récemment :

- de l'atazanavir, du lopinavir avec du ritonavir ou de l'éfavirenz (autres antirétroviraux)
- de la rifampicine (médicament pour traiter la tuberculose)
- de la clarithromycine (médicament pour traiter les infections bactériennes)
- du fluconazole, l'itraconazole ou le kétoconazole (médicaments pour traiter les infections fongiques)
- de la quinine (médicament pour traiter le paludisme)
- de la méthadone (médicament pour traiter la dépendance aux opiacés)
- de la warfarine (médicament pour réduire la coagulation du sang)
- une contraception hormonale (par exemple la « pilule »)
- de la carbamazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne (médicaments pour traiter l'épilepsie)
- du millepertuis (*hypericum perforatum*, médicament pour traiter la dépression)

Prendre la Suspension buvable de névirapine avec des aliments et boissons

La Suspension buvable de névirapine peut être administrée avec des aliments ou des boissons.

Grossesse et allaitement

Une femme enceinte ou souhaitant tomber enceinte doit demander conseil à son médecin, professionnel de santé ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Chez les enfants nés de mères qui ont pris des antirétroviraux dont les analogues nucléosidiques et nucléotidiques, le bénéfice du risque réduit d'être infecté par le VIH l'emporte sur le risque d'effets indésirables de ces médicaments.

Si une mère souhaite allaiter son enfant, elle doit demander à son médecin ou professionnel de santé des conseils sur les risques et bénéfices de l'allaitement. La mère, l'enfant ou les deux devront peut-être prendre des médicaments.

Il est généralement recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, car il est possible de transmettre le VIH à votre enfant par le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets de la névirapine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous sentez que votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée, vous ne devez ni conduire ni utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains des composants de la solution buvable de névirapine

La solution buvable de névirapine contient du sorbitol. Cette information doit être prise en considération pour les patients souffrant de diabète sucré. Si un médecin ou professionnel de santé vous a informé que votre enfant était intolérant à certains sucres, parlez-en à votre médecin ou professionnel de santé avant de donner ce médicament à votre enfant.

La Suspension buvable de névirapine contient du parahydroxybenzoate de

méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Ces ingrédients peuvent provoquer des réactions allergiques avec le temps.

3. COMMENT PRENDRE LA SUSPENSION BUVALE DE NÉVIRAPINE ?

Pour le traitement de l'infection par le VIH, votre enfant ne doit pas recevoir de la Suspension buvable de névirapine seule. Votre enfant doit la prendre avec au moins deux autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin ou professionnel de santé déterminera quels médicaments sont les plus adaptés.

Donnez toujours la Suspension buvable de névirapine à votre enfant exactement de la manière dont son médecin ou professionnel de santé vous l'a indiqué. Vous devez consulter le médecin, pharmacien ou professionnel de santé de votre enfant en cas de doute. Le médecin ou professionnel de santé de votre enfant fera attention à tout effet indésirable tel que des signes d'atteinte hépatique ou cutanée. En cas de problèmes, le médecin ou professionnel de santé de votre enfant pourra décider d'interrompre ou d'arrêter le traitement à la Suspension buvable de névirapine. Le médecin ou professionnel de santé de votre enfant pourra ensuite décider de recommencer le traitement par névirapine à une dose plus faible.

Votre enfant peut prendre la Suspension buvable de névirapine avec des aliments ou entre les repas.

Le médecin ou professionnel de santé de votre enfant déterminera la dose appropriée pour ce dernier. Ce calcul prendra en compte l'âge et le poids de votre enfant. Assurez-vous que le médecin ou professionnel de santé de votre enfant vous indique clairement quelle dose lui administrer.

La Suspension buvable de névirapine doit être prise uniquement par voie orale. Utilisez la seringue doseuse graduée fournie avec la boîte pour mesurer la dose de votre enfant avec précision.

1. Retirez le bouchon du flacon. Conservez-le soigneusement.
2. Tenez fermement le flacon. Placez l'adaptateur plastique sur le goulot du flacon.
3. Insérez fermement la seringue doseuse dans l'adaptateur.
4. Retournez le flacon.
5. Tirez le piston de la seringue doseuse jusqu'à ce que la seringue contienne la première fraction de votre dose totale.
6. Remettez le flacon à l'endroit. Retirez la seringue doseuse de l'adaptateur.
7. Placez la seringue dans la bouche de votre enfant en plaçant l'extrémité de la seringue contre l'intérieur de sa joue. Appuyez lentement sur le piston, de façon à lui laisser le temps d'avaler le liquide. N'appuyez pas trop fort et n'injectez pas le liquide au fond de la gorge car cela peut provoquer une suffocation.
8. Retirez la seringue du flacon et rincez-la soigneusement à l'eau claire. Laissez-la sécher complètement avant de l'utiliser à nouveau.

Refermez le flacon hermétiquement avec le bouchon, en laissant l'adaptateur en place.

Traitement de l'infection par le VIH (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux)

La dose nécessaire au traitement du VIH chez l'enfant est administrée une fois par jour pendant les 14 premiers jours du traitement (« période d'initiation »). Par la suite, votre enfant passera à un schéma posologique de deux doses par jour et le médecin ou professionnel de santé de votre enfant décidera de la dose appropriée en fonction du poids de votre enfant. Les doses habituelles sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Il est très important que votre enfant ne prenne qu'une dose de suspension buvable de névirapine par jour pendant les 14 premiers jours (« période d'initiation »). Si votre enfant présente une éruption cutanée pendant cette période, n'augmentez pas la dose mais consultez le médecin ou le professionnel de santé de votre enfant. Il a été prouvé que la période d'initiation de 14 jours permettait de réduire le risque d'éruption cutanée.

Posologie habituelle du traitement de l'infection par le VIH (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux)		
Poids de l'enfant	Dose « d'initiation » pendant les 14 premiers jours Dose en ml de suspension buvable de névirapine 50 mg/5 ml	Dose d'entretien Dose en ml de suspension buvable de névirapine 50 mg/5 ml
3 à 5,9 kg	5 ml une fois par jour	5 ml deux fois par jour
6 à 9,9 kg	8 ml une fois par jour	8 ml deux fois par jour
10 à 13,9 kg	10 ml une fois par jour	10 ml deux fois par jour
14 à 19,9 kg	13 ml une fois par jour	13 ml deux fois par jour
20 à 24,9 kg	15 ml une fois par jour	15 ml deux fois par jour

La névirapine est également disponible sous forme de comprimés de 200 mg pour les enfants plus âgés, en particulier ceux qui pèsent plus de 25 kg. Le médecin ou professionnel de santé de votre enfant vous indiquera la dose appropriée pour ce dernier. Le médecin ou professionnel de santé de votre enfant vérifiera régulièrement son poids afin de s'assurer qu'il reçoit la dose adaptée.

Chez l'adulte

La dose nécessaire au traitement du VIH chez l'adulte est de 20 ml (200 mg) une fois par jour pendant les 14 premiers jours du traitement (« période d'initiation »). Après 14 jours, la dose habituelle est de 20 ml (200 mg) deux fois par jour.

Il est très important que vous preniez uniquement 20 ml de suspension buvable de névirapine par jour pendant les 14 premiers jours de traitement (période d'initiation). Si vous avez une éruption cutanée pendant cette période, n'augmentez pas la dose mais consultez votre médecin ou votre professionnel de santé.

Comme la Suspension buvable de névirapine doit toujours être prise en association à d'autres médicaments antirétroviraux, vous devez suivre attentivement les instructions pour ces autres médicaments. Ces instructions sont mentionnées sur les notices fournies avec ces médicaments.

Vous devrez prendre la Solution buvable de névirapine tant que votre médecin ou professionnel de santé vous prescrira ce traitement.

Prévenir la transmission de l'infection par le virus du VIH de la mère au nouveau-né.

Pour prévenir la transmission de l'infection par le virus du VIH de la mère au nouveau-né, la mère doit prendre une dose unique de 20 ml (200 mg) dès le déclenchement du travail. Votre médecin ou professionnel de santé vous conseillera sur le choix de médicaments à prendre pendant et après votre grossesse.

La dose de prévention de l'infection du nouveau-né est administrée le plus tôt possible après la naissance, de préférence au cours des 6 premières heures. Le médicament est généralement administré pendant 6 semaines, mais peut être administré pendant plus longtemps si le nouveau-né est allaité et que la mère ne prend pas de médicaments antirétroviraux. Les doses habituelles pour le nouveau-né sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Posologie habituelle pour la prévention de l'infection par le VIH chez les bébés	
Âge	Dose en ml de Suspension buvable de névirapine 50 mg/5 ml
De la naissance à 6 semaines à un poids de moins de 2,5 kg	1 ml par jour
De la naissance à 6 semaines à un poids de plus de 2,5 kg	1,5 ml par jour
De 6 semaines à 6 mois	2 ml par jour
6 à 9 mois	3 ml par jour
De 9 mois à une semaine après la fin de l'allaitement	4 ml par jour

Si votre enfant prend une dose de Suspension buvable de névirapine plus importante que celle indiquée pour l'enfant

Votre enfant ne doit pas prendre de dose de Suspension buvable de névirapine plus importante que celle prescrite par le médecin ou professionnel de santé et indiquée dans cette notice. Il y a très peu d'informations disponibles sur les effets du surdosage de la Suspension buvable de la névirapine. Contactez votre médecin ou professionnel de santé si votre enfant a pris une dose de Suspension buvable de névirapine plus importante que celle indiquée pour l'enfant.

Si vous oubliez de donner une dose de Suspension buvable de névirapine à votre enfant

Veillez à n'oublier aucune prise de votre enfant. Si vous vous apercevez de votre oubli dans les 8 heures, donnez la dose suivante à votre enfant dès que possible. Si vous vous apercevez de votre oubli après plus de 8 heures, donnez-lui la dose suivante à l'heure habituelle.

Si votre enfant arrête de prendre la Suspension buvable de névirapine

Une prise régulière peut :

- fortement augmenter l'efficacité de l'association des antiviraux que vous recevez,
- réduire le risque que l'infection par le VIH devienne résistante aux médicaments antirétroviraux que prend votre enfant.

Il est important que votre enfant continue à prendre la Suspension buvable de névirapine de la manière indiquée, à moins que son médecin ou professionnel de santé ne recommande qu'il arrête le traitement.

Si le traitement de votre enfant par la Suspension buvable de névirapine a été interrompu pendant plus de sept jours, son médecin ou professionnel de

santé indiquera une reprise du traitement en recommençant par une période d'initiation (décrite plus haut) avant de revenir à deux prises par jour.

Si vous avez des questions concernant le traitement de votre enfant, demandez à votre médecin, professionnel de santé ou pharmacien.

4. EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Comme tous médicaments, la Suspension buvable de névirapine peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

Comme cela est mentionné au paragraphe « Précautions d'emploi spéciales pour la Suspension buvable de névirapine », les effets indésirables les plus importants de la Suspension buvable de névirapine sont de sévères éruptions cutanées et des atteintes du foie graves, pouvant mettre votre vie en danger.

Si elles surviennent, les éruptions cutanées sont le plus souvent d'intensité légère à modérée. Toutefois, chez certains patients, l'éruption cutanée peut être grave (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et se manifester par la formation de cloques sur la peau. Des cas mortels ont été rapportés. La plupart des éruptions, quelle que soit leur intensité, surviennent au cours des six premières semaines de traitement.

Des réactions allergiques (hypersensibilité) peuvent apparaître. De telles réactions peuvent apparaître sous forme d'anaphylaxie (une forme sévère de réaction allergique) avec des symptômes tels que :

- des éruptions cutanées
- un gonflement du visage
- des difficultés respiratoires
- un choc anaphylactique

Des réactions allergiques (hypersensibilité) peuvent également apparaître telles que des éruptions cutanées et d'autres effets indésirables tels que :

- de la fièvre
- des cloques
- des ulcérations buccales
- une inflammation oculaire
- un gonflement du visage
- un gonflement général
- un essoufflement
- des douleurs articulaires ou musculaires
- une diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie)
- une sensation de malaise générale
- des problèmes hépatiques et rénaux sévères (insuffisance hépatique et rénale).

Des anomalies de la fonction hépatique ont été décrites avec l'utilisation de la névirapine. Elles ont inclus des cas d'inflammation du foie (hépatite) qui peuvent être soudains et intenses (hépatite fulminante) ainsi que des cas d'insuffisance hépatique, pouvant tous deux être fatals. L'un des symptômes suivants peut indiquer une atteinte du foie :

- une perte d'appétit
- des nausées
- des vomissements
- un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- des urines foncées
- des selles décolorées
- des douleurs abdominales

L'évaluation des effets secondaires se base sur les fréquences suivantes :

- Très fréquent : chez au moins 1 patient sur 10 traités
- Fréquent : chez au moins 1 patient sur 100 traités et chez moins de 1 patient sur 10 traités
- Peu fréquent : chez au moins 1 patient sur 1000 traités et chez moins de 1 patient sur 100 traités
- Rare : chez au moins 1 patient sur 10 000 traités et chez moins de 1 patient sur 1000 traités

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés chez des patients traités par névirapine : Très fréquent :

- éruption cutanée

Fréquent :

- diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- maux de tête
- maux de coeur (nausées)
- vomissements
- douleurs abdominales
- pertes fécales
- inflammation du foie
- Douleurs musculaires
- fatigue
- fièvre
- tests de la fonction hépatique anormaux

Peu fréquent :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- jaunissement de la peau (jaunisse)

- éruptions cutanées sévères et potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique)
- urticaire
- accumulation de fluides et gonflement sous la peau (œdème de Quincke)
- douleurs articulaires

Rare:

- inflammation soudaine et intense du foie (hépatite fulminante)

Fréquence inconnue :

- réaction cutanée avec symptômes généraux (réaction cutanée avec éosinophilie et symptômes généraux)
- réaction allergique caractérisée par une éruption cutanée, un gonflement du visage, des difficultés respiratoires (bronchospasme) ou un choc anaphylactique

L'association de traitements antirétroviraux peut provoquer des modifications de l'aspect physique dues à des changements de la répartition des graisses corporelles. Ceux-ci peuvent inclure la perte de la graisse des jambes, des bras et du visage, l'augmentation de la graisse dans le ventre (intra-abdominale) et dans d'autres organes internes, augmentation du volume des seins et dépôts graisseux au niveau de la nuque (bosse de bison). La cause et les effets sur la santé à long terme de ces désordres ne sont pas connus à ce jour. Les associations de traitements antirétroviraux peuvent également entraîner une augmentation des taux d'acide lactique et de sucre dans le sang, une hyperlipidémie (augmentation du taux de graisse dans le sang), et une résistance à l'insuline.

Utilisation chez l'enfant

La diminution du nombre de globules blancs (granulocytopenie) est plus fréquente chez les enfants. La diminution du nombre de globules rouges (anémie), pouvant être liée au traitement par névirapine, est plus fréquente chez les enfants. Comme pour tout symptôme cutané, informez votre médecin si votre enfant présente un effet indésirable.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LA SUSPENSION BUVABLE DE NÉVIRAPINE ?

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Ne pas utiliser après la date d'expiration figurant sur l'emballage.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser la solution buvable névirapine après la date de péremption figurant sur le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

240 ml : Après la première ouverture du récipient : 7 mois

100 ml : Après la première ouverture du récipient : 3 mois

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment disposer des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Ce que contient Névirapine en suspension orale USP 50 mg/5 mL

Névirapine en suspension orale contient 50 mg de principe pharmaceutique actif névirapine USP (sous forme de névirapine hémihydratée) par 5 ml de suspension.

Les autres ingrédients sont le carbopol, le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le sorbitol, le saccharose, le polysorbate 80, le propylène glycol, l'hydroxyde de sodium et l'eau.

A quoi ressemble Névirapine en suspension orale USP 50 mg/5 mL et contenu de l'emballage

Névirapine en suspension orale est une suspension homogène de couleur blanche à blanc cassé.

Névirapine en suspension orale est disponible en flacons de 100 ml et 240 ml.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Si vous remarquez tout effet indésirable lors de l'utilisation de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement via Internet à l'adresse e-mail suivante : pharmacovigilance@aurobindo.com



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
“Nevirapina Suspensión oral USP 50 mg/5 ml
Su venta requiere receta médica”

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO

Nevirapina suspensión oral USP 50 mg/5 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de suspensión oral contiene 50 mg de nevirapina como Nevirapina USP hemihidrato.

Excipientes: Carbopol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, sorbitol, sacarosa, propilenglicol, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Nevirapina Suspensión oral es una suspensión homogénea de color blanco a blanquecino. Se presenta en frascos de 100 ml y 240 ml.

4. PARTICULARES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones Terapéuticas**

Nevirapina suspensión oral está indicada en combinación con otros medicamentos antiretrovirales para el tratamiento de niños infectados con el virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) con un peso corporal de menos de 25 kg (ver la sección 4.4).

Nevirapina está indicado para el uso en mujeres embarazadas VIH-positivo (más de 14 semanas de gestación) para la prevención de la trasmisión maternal-fetal del VIH y para la profilaxis primaria de la infección por VIH en infantes neonatos. Los lineamientos oficiales más recientes sobre la protección de la transmisión madre a hijo (PMTCT) del VIH (p.ej. los emitidos por la OMS) deben ser consultados para escoger el régimen apropiado.

Este producto está destinado primariamente para utilizarse en niños. Sin embargo, se suministra información de seguridad con respecto a asuntos de salud en adultos, como enfermedad hepática, embarazo y lactancia, para permitir el acceso completo a toda la información relevante.

4.2 Posología y forma de administración

Nevirapina suspensión oral debe prescribirse por profesionales de la salud con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Es importante que la dosis medida completa de Nevirapina suspensión oral sea administrada (lo que puede requerir enjuagar el dispositivo de medición con una pequeña cantidad de agua y administrar esto al paciente).

Nevirapina puede ser dado con o sin alimentos o entre las comidas.

Tratamiento de infección con VIH (en combinación con otros medicamentos antiretrovirales)

Dosis en Niños

Para niños de más de 6 semanas de edad y pesando hasta 25 kg, las dosis recomendadas por la OMS se tabulan a continuación en base a 160-200 mg/m² (máximo 200 mg) una vez al día por dos semanas, seguido por 160-200 mg/m² (máximo 200 mg) dos veces al día en adelante.

Rango de Peso	'Dosis de entrada' por 2 semanas		Dosis de mantenimiento	
	Dosis en mg	Dosis en mL de Nevirapina suspensión oral	Dosis en mg	Dosis en mL de Nevirapina suspensión oral
3-5,9 kg	50 mg una vez al día	5 mL una vez al día	50 mg dos veces al día	5 mL dos veces al día
6-9,9 kg	80 mg una vez al día	8 mL una vez al día	80 mg dos veces al día	8 mL dos veces al día
10-13,9 kg	100 mg una vez al día	10 mL una vez al día	100 mg dos veces al día	10 mL dos veces al día
14-19,9 kg	130 mg una vez al día	13 mL una vez al día	130 mg dos veces al día	13 mL dos veces al día
20-24,9 kg	150 mg una vez al día	15 mL una vez al día	150 mg dos veces al día	15 mL dos veces al día

Se debe revisar regularmente el peso de los niños que pesan menos de 10 kg para evaluar si es necesario ajustar la dosis.

Dosis en pacientes que pesan 25 kg o más

Para estos pacientes, nevirapina está disponible también como tabletas de 200 mg. La dosis recomendada para nevirapina es 200 mg una vez al día por los primeros 14 días, seguida por 200 mg de nevirapina dos veces al día. Cuando un paciente que pesa 25 kg o más no puede tragar tabletas, esta dosis puede administrarse como suspensión oral, i.e. 20 mL de Nevirapina suspensión oral.

Consideraciones de manejo de la dosis

Los pacientes que experimenten erupciones durante el período de entrada de 14 días de dosificación una vez al día no deben incrementar su dosis hasta que la erupción se resuelva. La erupción aislada debe monitorearse estrechamente (referirse a la sección 4.4). El régimen de dosificación inicial de una vez al día no debe continuarse más allá de 28 días y se debe buscar un tratamiento alternativo debido al riesgo posible de sobreexposición y resistencia.

Los pacientes que interrumpen la dosificación con nevirapina por más de 7 días deben reiniciar el régimen de dosificación recomendado utilizando el período de entrada de 14 días.

Vea la sección 4.4 para los efectos adversos que requieren la interrupción de la terapia con nevirapina.

Insuficiencia renal

Los pacientes con eliminación de creatinina > 20 mL/minuto no requieren un ajuste de la dosis (ver la sección 5.2). Para adultos con disfunción renal que requieren diálisis, se recomienda una dosis adicional de 200 mg de Nevirapina suspensión oral después de cada tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática

Nevirapina no debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C, ver la sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Edad avanzada:

Nevirapina suspensión oral no ha sido investigado específicamente en pacientes sobre la edad de 65 años.

Dosis en la prevención de la transmisión maternal-fetal

Las mujeres embarazadas deben recibir una dosis única de 200 mg (20 mL de suspensión oral) al inicio de la labor (revisar los lineamientos oficiales más recientes sobre la prevención de la transmisión madre a niño (MTCT) del VIH para los regimenes completos).

Los infantes neonatos deben recibir nevirapina preferiblemente dentro de 6 horas después del parto, continuando hasta las 6 semanas de edad a las dosis mostradas a continuación; en el caso de infantes amamantados de madres que no continuaron recibiendo la terapia triple después del parto, el infante debe continuar recibiendo nevirapina hasta 1 semana después de la interrupción de la lactancia.

Edad	Dosis en mg	Dosis en mL de Nevirapina suspensión oral 50 mg/5 mL
Nacimiento a 6 semanas pesando menos de 2,5 kg	10 mg diarios	1 mL diario
Nacimiento a 6 semanas pesando sobre 2,5 kg	15 mg diarios	1,5 mL diarios
6 semanas – 6 meses	20 mg diarios	2 mL diarios
6 – 9 meses	30 mg diarios	3 mL diarios
9 meses a 1 semana después del fin de la lactancia	40 mg diarios	4 mL diarios

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Nevirapina no debe ser re-administrada a pacientes que han requerido la discontinuación permanente por erupción severa, erupción acompañada por síntomas constitucionales, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica derivada de nevirapina.

Nevirapina no debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) o aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) pre-tratamiento > 5 veces el límite superior de normal (ULN).

Rifampicin y preparaciones herbales conteniendo mosto de St. John (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras toma nevirapina debido al riesgo de concentraciones plasmáticas reducidas y efectos clínicos reducidos de nevirapina (ver la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Para terapia antiretroviral, nevirapina debe utilizarse solamente con al menos otros dos agentes antiretrovirales (ver la sección 5.1). No debe ser utilizada como el único antiretroviral activo, ya que la monoterapia con cualquier antiretroviral puede resultar en el desarrollo de resistencia viral. Nevirapina persiste en la sangre durante un período significativo después de la interrupción o discontinuación del tratamiento; la concentración sub-terapéutica resultante puede inducir la resistencia viral contra nevirapina (ver la sección 5.1).

La terapia combinada con nevirapina no es un tratamiento curativo para el VIH-1; los pacientes pueden continuar experimentando las enfermedades asociadas con la infección avanzada con VIH-1, incluyendo infecciones oportunistas.

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antiretroviral vigente no ha sido probada de eliminar el riesgo de transmisión del VIH-1 a oros por medio del contacto sexual o sangre contaminada. Las precauciones apropiadas deben continuar tomándose.

Las primeras 18 semanas de terapia con nevirapina son un período crítico durante el cual los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y para hepatitis o falla hepática seria o potencialmente mortal. El riesgo de eventos hepáticos y de reacciones cutáneas es mayor en las primeras 6 semanas de la terapia.

El monitoreo intensivo clínico y de laboratorio, incluyendo pruebas de la función hepática, debe realizarse cuando se inicie la terapia y durante los primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de eventos hepáticos persiste más allá de este período, y el monitoreo debe continuar a intervalos frecuentes. El género femenino y recuentos más altos de CD4 al inicio de la terapia incrementan el riesgo de eventos hepáticos adversos. A menos que el beneficio supere el riesgo, nevirapina no debe iniciarse en mujeres con recuento celular de CD4 mayor que 250 células/mm³ o en hombres con un recuento de células CD4 mayor que 400 células/mm³.

Los pacientes que desarrollen señales o síntomas de hepatitis, reacciones cutáneas severas o reacciones de hipersensibilidad deben discontinuar nevirapina y buscar inmediatamente una evaluación médica. Nevirapina no debe reiniciarse después de reacciones hepáticas, cutáneas y de hipersensibilidad severa (ver la sección 4.3). En algunos casos, las lesiones hepáticas han progresado a pesar de la discontinuación del tratamiento.

Se debe adherir estrictamente a la dosis, especialmente en el período de entrada de 14 días (ver la sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para reacciones cutáneas durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Cualquier paciente que tenga una erupción severa o una erupción acompañada por síntomas constitucionales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o de articulaciones, o malestar general deberá discontinuar nevirapina y buscar evaluación médica **inmediatamente**. No se debe reiniciar nevirapina en estos pacientes.

Se deben realizar pruebas de la función hepática si un paciente presenta erupción asociada con nevirapina. Los pacientes con elevaciones moderadas a severas (AST o ALT > 5 veces ULN) deben discontinuar nevirapina permanentemente.

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por erupción con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, más involucramiento visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, nevirapina debe detenerse permanentemente y no debe ser reintroducida (ver la sección 4.3).

El riesgo de desarrollar reacciones cutáneas serias se incrementa por la falla para seguir la dosis inicial de 200 mg una vez al día (160-200 mg/m² para pacientes pesando menos de 25 kg) durante el período de entrada o retrasando la consulta médica después de los síntomas cutáneos iniciales. Exceder la dosis recomendada de nevirapina puede incrementar la frecuencia y seriedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Las mujeres pueden tener un riesgo más alto de desarrollar erupciones, ya sea que reciban terapias que contienen nevirapina o no.

Los pacientes y cuidadores deben ser instruidos de que una toxicidad mayor de nevirapina son las erupciones. Deben ser advertidos de buscar evaluación médica **sin retraso** si ocurre cualquier erupción. La mayoría de erupciones asociadas con nevirapina ocurren dentro de las primeras 6 semanas del inicio de la terapia. Los pacientes y sus cuidadores deben ser instruidos de que la dosis no debe incrementarse si ocurre cualquier erupción durante el período de dosificación entrada de dos semanas hasta que la erupción se resuelva. El régimen de dosificación de una vez al día no debe continuarse más allá de 28 días cuando se debe instituir un tratamiento alternativo en su lugar.

Reacciones hepáticas

Los médicos, pacientes y sus cuidadores deben ser informados de que las reacciones hepáticas son efectos adversos mayores de nevirapina de que deben buscar las reacciones hepáticas. Deben estar vigilantes para señales prodrómicas y características de hepatitis, como anorexia, náusea, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, hepatomegalia o sensibilidad del hígado. Se debe instruir a los pacientes y sus cuidadores a buscar atención médica rápidamente si estas ocurren.

Nevirapina debe detenerse inmediatamente si AST o ALT se incrementan a > 5 veces ULN durante el tratamiento. Si AST y ALT retornan a los valores de línea base y si el paciente no tiene señales o síntomas clínicos de hepatitis, erupción, síntomas constitucionales u otros hallazgos sugestivos de disfunción de órganos, nevirapina puede ser reintroducida, en una base caso a caso, a la dosis de inicio de una vez al día apropiada a la edad por 14 días, seguida por la dosis de mantenimiento de dos veces al día. En estos casos, se requiere monitoreo hepático más frecuente. Si las anomalías de la función hepática vuelven a ocurrir, nevirapina debe discontinuarse permanentemente.

En el caso de hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náusea, vómito, ictericia Y hallazgos de laboratorio (como anomalía de pruebas de la función hepática moderadas o severas (excluyendo incrementos en gamma- glutamil transferasa, GGT), nevirapina debe detenerse permanentemente. Nevirapina no debe ser re-administrada a pacientes que han requerido la discontinuación permanente por hepatitis clínica derivada de nevirapina.

Nevirapina no debe administrarse a pacientes con AST o ALT > 5 veces ULN pre-tratamiento hasta que la línea base de AST y ALT se establezca en < 5 veces ULN (ver la sección 4.3).

La función hepática debe ser monitoreada si el paciente tiene señales o síntomas de toxicidad hepática (p.ej. anorexia, náusea, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, hepatomegalia o sensibilidad del hígado) o hipersensibilidad.

Si el paciente tiene insuficiencia hepática moderada, o tiene infección con hepatitis B o hepatitis C, o si AST o ALT > 2,5 veces ULN antes o durante el tratamiento, la función hepática debe ser monitoreada más frecuentemente durante las visitas clínicas regulares.

La elevación asintomática de las enzimas hepáticas ocurre frecuentemente pero no es necesariamente una contraindicación para el uso de nevirapina. La elevación asintomática de gamma-glutamyl transferasa (GGT) no es una contraindicación a la terapia con nevirapina.

Datos de adultos indican que las mujeres tienen un riesgo tres veces más alto que los hombres para eventos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados con erupciones, y que los pacientes con recuentos de CD4 más altos al inicio de la terapia con nevirapina están en un riesgo más alto de eventos hepáticos con nevirapina.

Anticoncepción

Los métodos hormonales de control natal, aparte de los depósitos de acetato de medroxiprogesterona, no deben ser utilizados como el único método de anticoncepción en mujeres que toman Nevirapina suspensión oral, ya que nevirapina puede reducir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Por este motivo, y para reducir el riesgo de transmisión del VIH, se recomienda la anticoncepción de barrera (p.ej. condones).

Trastornos de lípidos

La terapia antiretroviral combinada ha sido asociada con la redistribución de grasa corporal (lipodistrofia) en los pacientes infectados con VIH. Las consecuencias a largo plazo de este efecto se desconocen actualmente. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. En adultos, un riesgo más alto de lipodistrofia ha sido asociado con factores individuales como edad avanzada, y con factores relacionados con el medicamento como duración más larga del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. La examinación clínica debe incluir la evaluación para señales físicas de trastornos de grasa. Se debe dar consideración a la medición de lípidos séricos y glucosa en sangre en ayunas. Los trastornos de lípidos deben manejarse según sea apropiado clínicamente (ver la sección 4.8).

Osteonecrosis

Aunque la etiología es considerada de ser multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal más alto), se han reportado casos de osteonecrosis, particularmente en pacientes con enfermedad de VIH avanzada y/o exposición a largo plazo a la terapia antirretroviral combinada. Hasta ahora, esta enfermedad ha sido reportada principalmente en adultos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos a buscar consejo médico en el caso de dolores de articulaciones, rigidez articular o dificultad en el movimiento.

Síndrome de reactivación inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune severa al momento de la institución de la terapia antiretroviral combinada, una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos o residuales puede surgir y causar condiciones clínicas serias o la agravación de síntomas. Típicamente, estas reacciones ocurren en las primeras semanas o meses del inicio de la terapia antiretroviral combinada. Ejemplos relevantes son citomegalovirus (CMV) retinitis, infecciones micobacterianas y neumonía por pneumocystis. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir tratamiento cuando sea necesario.

Otras advertencias

Nevirapina suspensión oral contiene metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato, que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nevirapina es un inductor de CYP3A y potencialmente CYP2B6, con la inducción máxima ocurriendo dentro de 2-4 semanas del inicio de la terapia con dosis múltiples.

Los compuestos que utilizan esta vía metabólica pueden tener concentraciones plasmáticas reducidas cuando son coadministrados con nevirapina. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de la efectividad terapéutica de los medicamentos metabolizados por P450 cuando son tomados en combinación con nevirapina.

La absorción de nevirapina no es afectada por los alimentos, antiácidos o productos medicinales formulados con un agente amortiguador alcalino.

Los datos de interacción se presentan como el valor de la media geométrica con intervalo de confianza 90% (IC 90%) cuando estos datos estuviesen disponibles. ND = No Determinado, ↑ = Incremento, ↓ Reducción, ↔ = sin efecto.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre la co-administración de Nevirapina suspensión oral
Antimicrobianos		
<i>Antiretrovirales</i>		
<i>Inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa</i>		
Abacavir	Sin interacción	Abacavir y Nevirapina suspensión oral pueden ser co-administrados sin ajustes a la dosis
Didanosina	Sin interacción	Didanosina y Nevirapina suspensión oral pueden ser co-administrados sin ajustes a la dosis
Lamivudina 50 mg dos veces al día	Sin interacción	Lamivudina y Nevirapina suspensión oral pueden ser co-administrados sin ajustes a la dosis
Estavudina: 30/40 mg dos veces al día	Sin interacción significativa	Estavudina y Nevirapina suspensión oral pueden ser co-administrados sin ajustes a la dosis
Tenofovir 300 mg una vez al día	No interacción	Tenofovir y Nevirapina suspensión oral pueden ser co-administrados sin ajustes a la dosis
Zidovudina 100-200 mg tres veces al día	Sin interacción significativa	Zidovudina y Nevirapina suspensión oral pueden ser co-administrados sin ajustes a la dosis
<i>Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg una vez al día		La coadministración de efavirenz y Nevirapina suspensión oral no es recomendada debido a la toxicidad aditiva y ningún beneficio en la eficacia sobre cualquiera de los NNRTIs solos.
<i>Inhibidores de proteasa</i>		

Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día 400/100 mg una vez al día	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg: Atazanavir/ ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86) Atazanavir/ritonavir 400/100 mg: Atazanavir/ ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0,41 (0,27–0,60) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (comparado con 300/100 mg sin nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Nevirapina C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapina C _{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)	La coadministración de atazanavir/ritonavir y Nevirapina suspensión oral no es recomendada.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	Sin interacción significativa	Darunavir y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustes a la dosis
Indinavir		La coadministración de indinavir y Nevirapina suspensión oral no es recomendada. El tratamiento concomitante con indinavir potenciado con ritonavir es recomendado solamente si está disponible el monitoreo terapéutico del medicamento.
Fosamprenavir 1,4 g dos veces al día	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) Nevirapina C _{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) Nevirapina C _{max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)	La coadministración de fosamprenavir y Nevirapina suspensión oral no es recomendada si fosamprenavir no es coadministrada con ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) Nevirapina C _{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) Nevirapina C _{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Fosamprenavir/ritonavir y Nevirapina suspensión oral pueden ser administrados sin ajustes a la dosis
Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg dos veces al día	Adultos: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62–0,95)	Un incremento en la dosis de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 cápsulas) o 500/125 mg (5 tabletas con 100/25 mg cada una) dos veces al día con alimentos es recomendado en combinación con Nevirapina suspensión oral. El ajuste de la dosis de Nevirapina suspensión oral no es requerido cuando es coadministrado con lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solución oral) 300/75 mg/m ² dos veces al día	Niños: Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64–1,16)	Para niños, el incremento de la dosis de lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m ² dos veces al día con alimentos debe considerarse cuando se utilice en combinación con Nevirapina suspensión oral, particularmente para pacientes en los que se sospecha la susceptibilidad reducida a lopinavir/ritonavir.
Nelfinavir 750 mg tres veces al día		Nevirapina puede reducir la concentración de nelfinavir; la coadministración debe evitarse a menos que el efecto antiviral pueda monitorearse estrechamente.
Ritonavir 600 mg dos veces al día	Sin interacción	Ritonavir y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
Saquinavir/ritonavir	Los datos limitados disponibles con saquinavir cápsulas de gelatina suave potenciadas con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina	Saquinavir/ritonavir y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	Datos limitados de pacientes infectados con VIH muestran una reducción no clínicamente significativa del 20% en el C _{min} de tipranavir.	Tanto tipranavir y nevirapina son hepatotóxicos y la coadministración no es recomendada.
<i>Inhibidores de ingreso</i>		
Enfuvirtida	Debido a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	Enfuvirtida y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
Maraviroc 300 mg una vez al día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94–2,52) Comparado con controles históricos Concentraciones de nevirapina no medidas; no se esperan efectos.	Maraviroc y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
<i>Inhibidores de integrasa</i>		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la vía metabólica de raltegravir, no se espera ninguna interacción.	Raltegravir y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
<i>Antibióticos</i>		

Clarithromicina 500 mg dos veces al día	Clarithromicina AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76) Clarithromicina C _{min} ↓ 0,44 (0,30–0,64) Clarithromicina C _{max} ↓ 0,77 (0,69–0,86) Metabolito 14-OH Claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73) Metabolito 14-OH Claritromicina C _{min} ↔ 0 (0,68–1,49) Metabolito 14-OH Claritromicina C _{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C _{min} ↑ 1,28 Nevirapina C _{max} ↑ 1,24 Comparado con controles históricos.	La exposición de claritromicina se redujo significativamente. La exposición del metabolito 14-OH se incrementó. Debido a que el metabolito activo de claritromicina tiene actividad reducida contra <i>Mycobacterium avium-complejo intracelular</i> , la actividad general contra el patógeno puede alterarse. Deben considerarse las alternativas a claritromicina, como azitromicina. Se recomienda el monitoreo estrecho para anomalías hepáticas.
Rifabutin 150 o 300 mg una vez al día	Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98–1,40) Rifabutin C _{min} ↔ 1,07 (0,84–1,37) Rifabutin C _{max} ↑ 1,28 (1,09–1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutin AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutin C _{min} ↑ 1,22 (0,86–1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutin C _{max} ↑ 1,29 (0,98–1,68) Se reportó un incremento no clínicamente relevante en la eliminación de nevirapina (por 9%) comparado con los datos históricos.	No se observó ningún efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de rifabutin y Nevirapina suspensión oral. Rifabutin y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis. Sin embargo, debido a la alta variabilidad inter-sujeto, algunos pacientes pueden experimentar incrementos grandes en la exposición a rifabutin y pueden estar en un riesgo más alto de toxicidad de rifabutin. Por lo tanto, se debe utilizar precaución en la administración concomitante.
Rifampicin 600 mg una vez al día.	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C _{min} ↓ 0,32 Nevirapina C _{max} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.	La coadministración de rifampicin y Nevirapina suspensión oral no es recomendada (ver la sección 4.4). Para tratar la tuberculosis, se debe considerar en su lugar la coadministración con rifabutin.
Rifampicin 600 mg una vez al día.	Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Rifampicin C _{min} ND Rifampicin C _{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C _{min} ↓ 0,32 Nevirapina C _{max} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.	La coadministración de rifampicin y Nevirapina suspensión oral no es recomendada (ver la sección 4.4). Para tratar la tuberculosis, se debe considerar en su lugar la coadministración con rifabutin.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg una vez al día	Fluconazol 200 mg una vez al día Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Fluconazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) Fluconazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99) Nevirapina: exposición: ↑ 100% comparado con los datos históricos en los que nevirapina fue administrada sola.	Debido al riesgo de exposición incrementada a Nevirapina suspensión oral, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para toxicidad por nevirapina.
Itraconazol 200 mg una vez al día	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapina: no hubo una diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de nevirapina.	Se debe considerar un incremento en la dosis de itraconazol cuando estos dos agentes son administrados concomitantemente.
Ketoconazol 400 mg una vez al día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20–0,40) Ketoconazol C _{min} ND Ketoconazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42–0,73) Nevirapina: Niveles en plasma: ↑ 1,15–1,28 comparado con los controles históricos.	No se recomienda la coadministración de ketoconazol con Nevirapina suspensión oral.
Antimaláricos		
Quinina	Quinina AUC ↓ 0,67 Quinina C _{max} ↓ 0,64	Nevirapina reduce significativamente la concentración de quinina y puede reducir su efecto antimalárico.
Atovacuona, cloroquina, mefloquina, proguanil, sulfadoxina, pirimetamina	No hay estudios de interacción formales disponibles	En base teórica, las interacciones clínicamente significativas con nevirapina son poco probables
Lumefantrina	Lumefantrina AUC ↑ 1,56 Lumefantrina C _{max} ↑ 1,24	Estudios preliminares no sugieren un incremento en los efectos adversos de lumefantrina. Nevirapina y artemeter + lumefantrina pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis (ver también bajo Artemisinina y sus derivados)
Anticonvulsivos		
Carbamezapina, fenobarbital, fenitoína	No hay estudios de interacción formales disponibles	Se espera que las concentraciones de nevirapina y del anticonvulsivo se reduzcan, llevando a la falla del tratamiento; la coadministración debe evitarse a menos que el efecto antiretroviral (y antiepiléptico) pueda monitorearse estrechamente.
Antiácidos		
Cimetidina	Cimetidina: No se observó ningún efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina C _{min} ↑ 1,07	Cimetidina y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
Antitrombóticos		

Warfarina	La interacción entre nevirapina y el agente antitrombótico warfarina es compleja, con el potencial tanto para incrementos como reducciones en los tiempos de coagulación cuando son utilizados concomitantemente.	Es necesario el monitoreo estrecho de los niveles anticoagulación.
Anticonceptivos		
Acetato de medroxiprogesterona de depósito 150 mg cada 3 meses	Acetato de medroxiprogesterona de depósito AUC ↔ Acetato de medroxiprogesterona de depósito C _{min} ↔ Acetato de medroxiprogesterona de depósito C _{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C _{max} ↑ 1,20	Nevirapina suspensión oral no alteró los efectos de supresión de la ovulación de Acetato de medroxiprogesterona de depósito. Acetato de medroxiprogesterona de depósito y Nevirapina suspensión oral pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.
Etinilestradiol 35 microgramos	Etinilestradiol AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) Etinilestradiol C _{min} ND Etinilestradiol C _{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Los anticonceptivos hormonales orales no deben ser utilizados como el único método de anticoncepción en las mujeres que toman Nevirapina suspensión oral (ver la sección 4.4). Las dosis apropiadas para los anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de aplicación) aparte de acetato de medroxi-progesterona de depósito en combinación con Nevirapina suspensión oral no han sido establecidas con respecto a seguridad y eficacia.
Norethisterone 1 mg una vez al día	Norethisterone AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) Norethisterone C _{min} ND Norethisterone C _{max} ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
Abuso de drogas		
Dosificación Individual de Metadona para Pacientes	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Los pacientes mantenidos con metadona que inician la terapia con Nevirapina suspensión oral deben ser monitoreados para evidencia de abstinencia y la dosis de metadona debe ser ajustada en consecuencia.
Productos herbales		
Mosto de St. John	Los niveles séricos de nevirapina pueden reducirse por el uso concomitante de la preparación herbal de Mosto de St. John (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto se debe a la inducción de las enzimas de metabolismo del medicamento y/o las proteínas de transporte por el Mosto de St. John.	El Mosto de St. John y Nevirapina suspensión oral no deben ser coadministrados (ver la sección 4.3). El efecto inductor puede persistir por al menos 2 semanas después del cese del tratamiento con Mosto de St. John.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles sobre mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa, fetal o neonatal. No se detectó teratogenicidad observable en los estudios reproductivos en ratas y conejos (ver la sección 5.3). Se debe ejercitar precaución cuando se prescriba nevirapina a mujeres embarazadas (ver la sección 4.4). La hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 por encima de 250 células/mm³; esto debe tomarse en consideración cuando se tome la decisión terapéutica (ver la sección 4.4).

Las mujeres con potencial reproductivo no deben confiar en los anticonceptivos orales como el único método de control natal, ya que nevirapina puede reducir las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos hormonales orales (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Nevirapina cruza fácilmente la placenta y es encontrada en la leche materna.

Se recomienda que las madres infectadas con el VIH no amamenten para evitar la transmisión del virus. Solo bajo circunstancias específicas se puede considerar que los beneficios de la lactancia superan los riesgos. Los lineamientos oficiales de tratamiento más recientes (p.ej. los emitidos por la OMS) deben ser consultados antes de aconsejar a las pacientes sobre este asunto.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia relacionadas con nevirapina en las pruebas clínicas fueron erupciones, reacciones alérgicas, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, fatiga, fiebre, cefalea y mialgia.

La experiencia post-comercialización ha mostrado que las reacciones adversas más serias son el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis seria o insuficiencia hepática y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por erupciones con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia, rabdomiólisis y linfadenopatía, más el involucramiento visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un período crítico durante el cual se requiere el monitoreo estrecho (ver la sección 4.4).

Las siguientes reacciones adversas que pueden ser causadas por nevirapina han sido reportadas. Las frecuencias estimadas se basan en los datos agrupados de pruebas clínicas para eventos considerados relacionados con el tratamiento con nevirapina.

La frecuencia es definida utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100); raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muy raro (< 1/10,000), desconocido (no puede estimarse de los datos disponibles).

Investigaciones:

Frecuentes: pruebas anormales de la función hepática

La anormalidad de pruebas de laboratorio más común es elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo ALT, AST, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de GGT son las más frecuentes. Ver también la sección 4.4

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: granulocitopenia (reportada con mayor frecuencia en niños)

Poco frecuentes: Anemia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: vómito, diarrea, dolor abdominal, náusea

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos (ver también la sección 4.4)

Muy frecuentes: erupciones (13,6%)

Poco frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (0,1%), edema angioneurótico, urticaria.

Trastornos músculo-esqueléticos y de tejidos conectivos

Frecuentes: mialgia

Poco frecuentes: artralgia

Desconocidos: osteonecrosis (ver la sección 4.4)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: fiebre, fatiga

Desconocidos: síndrome de reactivación inmune (ver la sección 4.4)

Trastornos del sistema inmune

Frecuentes: hipersensibilidad

Desconocidos: erupción por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, anafilaxis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: hepatitis (1,4%)

Poco frecuentes: ictericia

Raros: hepatitis fulminante

Trastornos metabólicos y nutricionales

La terapia antiretroviral combinada ha sido asociada con la redistribución de grasa corporal y anomalías metabólicas (ver la sección 4.4).

4.8 Sobredosis

No existe un antídoto para la sobredosis con nevirapina. Se han reportado casos de sobredosis con nevirapina a dosis con un rango desde 800 mg hasta 6000 mg por día hasta por 15 días. Los pacientes han experimentado edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náusea, infiltrados pulmonares, erupción, vértigo, vómito, incremento en las transaminasas y reducción de peso. Todos estos efectos disminuyeron después de la discontinuación de nevirapina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI), código ATC J05AG01.

Mecanismo de Acción

Nevirapina es un inhibidor no competitivo de transcriptasa inversa de VIH-1, pero no tiene un efecto inhibitorio biológicamente significativo en la transcriptasa inversa de VIH-2 o en las polimerasas eucarióticas de ADN alfa, beta, gamma y delta.

Eficacia clínica

Estudios clínicos en nevirapina han demostrado reducciones significativas en el ARN de VIH e incrementos en el recuento de células CD4 cuando es utilizada en combinación con otros análogos nucleósidos, un inhibidor de proteasa o ambos.

En una prueba aleatoria multicentro a etiqueta abierta (Estudio 2NN) en pacientes no tratados previamente con antiretrovirales, 220 pacientes fueron asignados para recibir nevirapina 400 mg una vez al día, 387 a nevirapina 200 mg dos veces al día, 400 a efavirenz una vez al día y 209 a ambos efavirenz y nevirapina, todos combinados con lamivudina y estavudina, por 48 semanas. La falla del tratamiento (el parámetro primario) fue alcanzada por 43,7% de los pacientes recibiendo nevirapina una vez al día, 43,7% recibiendo nevirapina dos veces al día, 37,8% recibiendo efavirenz y 53,1% recibiendo ambos medicamentos. Las terapias antiretrovirales con nevirapina o efavirenz fueron consideradas de eficacia similar, pero los efectos adversos de los regímenes conteniendo ambos fueron diferentes.

Una prueba aleatoria multicentro a etiqueta abierta (por el Equipo de Estudio NEFA) en pacientes que tomaban dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa y al menos un inhibidor de proteasa, y en los que la supresión viral había sido alcanzada, cambiaron pacientes del inhibidor de proteasa a nevirapina (155 pacientes), efavirenz (156) o abacavir (149). La probabilidad de alcanzar el parámetro (muerte, progresión al SIDA o un incremento en el nivel de ARN viral por encima de 200 copias/mL) a 12 meses fue 10% en el grupo de nevirapina, 6% en el grupo de efavirenz y 13% en el grupo de abacavir. Menos pacientes en el grupo de abacavir (6%) que en el grupo de nevirapina (17%) o el grupo de efavirenz (17%) discontinuaron el medicamento de estudio debido a eventos adversos.

Transmisión Perinatal

El estudio HIVNET 012 en Uganda evaluó la eficacia de nevirapina para prevenir la transmisión vertical de la infección con VIH-1. Pares madre-infante fueron aleatorizadas para recibir nevirapina oral (madre: nevirapina 200 mg al inicio de la labor; infante: nevirapina 2 mg/kg dentro de 72 horas del nacimiento), o un régimen ultra-corto de zidovudina oral (madre: zidovudina 600 mg al inicio de la labor y 300 mg cada 3 horas hasta el parto; infante: zidovudina 4 mg/kg dos veces al día por 7 días). La tasa de infección acumulativa con VIH-1 en los infantes a 14-16 semanas fue 13,1% (n=310) en el grupo de nevirapina, versus 25,1% (n=308 en el grupo de zidovudina ultra-corto (p=0,00063).

Un estudio en Malawi, involucrando 3016 infantes amamantados por madres con infección con VIH-1, comparó tres regímenes: dosis única de nevirapina más 1 semana de zidovudina (régimen de control) y profilaxis extendida con nevirapina o nevirapina más zidovudina. A 9 meses, la tasa de infección en infantes que recibieron el régimen de control fue 10,6%. En contraste, la tasa de infección con VIH-1 en los infantes recibiendo el régimen extendido de nevirapina fue 5,2% (p < 0,001), y en los infantes recibiendo el régimen extendido de nevirapina y zidovudina fue 6,4% (p = 0,002).

Resistencia al medicamento

Las mutaciones de resistencia más frecuentes seleccionadas por nevirapina son Y181C, K103N y G190A. Todas estas mutaciones causan resistencia de alto nivel a nevirapina. Los pacientes que fallan con la terapia antiretroviral conteniendo nevirapina también pueden desarrollar resistencia cruzada a efavirenz y delavirdina (<http://hivdb.stanford.edu>). A la inversa, los pacientes que fallan la terapia que incluyen efavirenz o delavirdina usualmente tendrán un virus con resistencia cruzada a nevirapina. Si se continúa con la terapia fallida, se acumularán las mutaciones de resistencia adicionales.

La resistencia de alto nivel a nevirapina es seleccionada por una dosis única cuando es utilizada sola, como se ha demostrado por la alta prevalencia de mutaciones de resistencia después del uso de nevirapina para la prevención de la transmisión madre a hijo. Debido a la vida media larga de nevirapina, un período de monoterapia funcional con nevirapina puede seguir a la discontinuación de la terapia antiretroviral efectiva conteniendo nevirapina. Esto puede causar resistencia significativa a nevirapina, y comprometer la eficacia de la terapia futura con NNRTI (ver la sección 4.4).

Un estudio involucró infantes de madres infectadas con VIH recibiendo ya sea placebo o nevirapina a dosis única para la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH, seguido por el tratamiento subsecuente con nevirapina combinada con otros medicamentos antiretrovirales. El estudio indicó eficacia reducida de la nevirapina subsecuente como parte de una terapia combinada en infantes que habían recibido previamente nevirapina a dosis única sola.

Un estudio en 123 mujeres que habían recibido nevirapina a dosis única para la prevención de la transmisión de madre a hijo y que luego fueron tratadas con nevirapina combinada con otros medicamentos antiretrovirales indicó que nevirapina a dosis única sola reduce la eficacia del uso subsecuente de nevirapina como parte de una terapia antiretroviral combinada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Nevirapina es absorbida rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad es > 90%.

Después de la administración de una dosis única de Nevirapina suspensión oral 10 mL (100 mg de nevirapina) en voluntarios adultos sanos, el valor medio (\pm DE) del C_{max} de nevirapina fue 1,5 μ g/mL (\pm 0,3 μ g/mL), y el valor correspondiente para el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) fue 53 μ g.h/mL (\pm 11 μ g.h/mL). El valor medio (\pm DE) del t_{max} fue 2,17 (\pm 0,87) horas.

Los datos de la literatura de 20 pacientes infectados con VIH reportaron C_{max} y C_{min} plasmáticos medios en estado estable de 5,7 μ g/mL y 3,7 μ g/mL respectivamente a una dosis de 200 mg de nevirapina dos veces al día. El área bajo la curva (AUC) promedio fue 109 μ g.hora/mL.

La eficacia a largo plazo aparenta ser más probable en pacientes cuya concentración mínima de nevirapina excede 3,5 μ g/mL.

Distribución: Nevirapina es lipofílica; el volumen de distribución es 1,21 litros/kg. Nevirapina es unido aprox. 60% a plasma. Nevirapina cruza fácilmente la placenta y es encontrada en la leche materna.

Biotransformación y eliminación: Nevirapina es biotransformada extensivamente vía metabolismo por el citocromo P450 (oxidativo) a varios metabolitos hidroxilados. El metabolismo oxidativo de nevirapina es mediado primariamente por las isoenzimas del citocromo P450 de la familia CYP3A; otras isoenzimas pueden tener un rol secundario. La excreción urinaria es la ruta de eliminación principal con más de 80% de la eliminación urinaria en la forma de conjugados glucurónidos de los metabolitos hidroxilados. Solo una pequeña fracción

(< 5%) es excretada sin cambios en la orina (representando < 3% de la dosis total).

Nevirapina es un inductor de las enzimas metabólicas hepáticas del citocromo P450. Después de una dosis única, la vida media de nevirapina es de aprox. 45 horas, la que se reduce después de la dosificación múltiple por 2-4 semanas a aprox. 25-30 horas debido a la autoinducción (nevirapina induciendo su propio metabolismo).

Poblaciones especiales:

Disfunción renal: La insuficiencia renal (leve, moderada y severa) no cambia significativamente las farmacocinéticas de nevirapina. Los pacientes con eliminación de creatinina \geq 20 mL/minuto no requieren ajuste de la dosis de nevirapina. Sin embargo, en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis, se redujo el AUC de nevirapina. También hay acumulación de los hidroximetabolitos de nevirapina en plasma. Una dosis adicional de 200 mg de nevirapina después de cada tratamiento de diálisis puede ayudar a compensar los efectos de la diálisis en la eliminación de nevirapina.

Disfunción hepática: La disposición de nevirapina y los cinco metabolitos oxidativos no es alterada en pacientes con fibrosis hepática leve a severa. Sin embargo, en pacientes con fibrosis hepática, la concentración mínima de nevirapina puede ser hasta 2 veces mayor que la concentración mínima media usual. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados cuidadosamente por evidencia de toxicidad inducida por el medicamento.

Pacientes pediátricos: La eliminación de nevirapina aumentó al incrementarse la edad de manera consistente con el incremento de la superficie de área corporal. De 65 niños de zambianos que fueron dosificados de acuerdo con bandas de peso (recomendadas en la sección 4.2) con una combinación a dosis fija conteniendo estavudina, lamivudina y nevirapina, se obtuvo una curva farmacocinética de 12 horas en condiciones de estado estable. Comparado con los datos históricos, las concentraciones de nevirapina fueron más altas y más variables que en adultos; como la sub-dosificación de nevirapina es de mayor preocupación que la sobredosificación, las recomendaciones de dosificación aparentan ser apropiadas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron peligros especiales para humanos aparte de los observados en los estudios clínicos basados en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetida y genotoxicidad. En estudios de toxicología reproductiva, se observó evidencia de fertilidad deteriorada en ratas. En estudios de carcinogenicidad, nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Estos hallazgos están relacionados más probablemente a que nevirapina es un inductor fuerte de las enzimas hepáticas y no debido a un modo de acción genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Carbopol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, sorbitol, sacarosa, propilenglicol, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua.

6.2 Incompatibilidades

Ninguno

6.3 Período de validez

36 meses

240 ml

Tras la primera apertura del envase: 7 meses

100 ml

Tras la primera apertura del envase: 3 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a más de 30 °C. Almacene en el empaque original. La suspensión oral debe ser utilizada en el transcurso de 1 mes después de la primera apertura.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad que contiene 100 ml o 240 ml de solución oral, con cierre a prueba de niños. En el envase se incluye una jeringa de dosificación oral junto con un adaptador.

6.6 Instrucciones de uso y manejo

Agitar suavemente el frasco.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricado por :

AUROBINDO PHARMA LIMITED,

Unit-III, Survey No. 313 & 314,

Bachupally, Bachupally Mandal,

Medchal-Malkajgiri District,

Telangana State, INDIA.

8 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: 25.11.2023

NDC 65862-057-24 (240 ml)

NDC 65862-057-11 (100 ml)

POM

Botswana Reg. No. : BOT 0700906 S2
Tanzania Reg. No. : TAN 06, 347 J05A
AUR
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0247
Zambia Reg. No. : 127/035
NAFDAC Reg. No. : 04-8377
Moçambique Reg No.: 2547

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

“Nevirapina suspensión oral USP 50 mg/5 mL”

Lea todo el folleto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este folleto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

En este prospecto:

1. ¿Qué es Nevirapina suspensión oral y para qué es utilizado?
2. Preguntas que debe hacerse antes de tomar Nevirapina suspensión oral
3. ¿Cómo tomar Nevirapina suspensión oral?
4. Efectos secundarios posibles
5. ¿Cómo almacenar Nevirapina suspensión oral?
6. Información adicional

El titular de la autorización de comercialización de Nevirapina Suspensión oral es:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Nevirapina Suspensión oral es fabricado por:

AUROBINDO PHARMA LIMITED,
Unit-III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA.

1. ¿QUÉ ES NEVIRAPINA SUSPENSIÓN ORAL Y PARA QUÉ ES UTILIZADO?

Nevirapina suspensión oral pertenece a un grupo de medicamentos llamados antirretrovirales, que son utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Nevirapina suspensión oral es utilizado también para prevenir la transmisión de la infección con VIH-1 de la madre al bebé en el nacimiento y durante la lactancia.

El ingrediente activo de Nevirapina suspensión oral es llamado nevirapina. Nevirapina ayuda a controlar la infección por VIH-1 reduciendo la multiplicación del VIH en la sangre. Específicamente, nevirapina interfiere con la enzima viral llamada *transcriptasa inversa*, que es necesaria para hacer copias del virus. Debido a la forma en que trabaja, nevirapina es llamada un *inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa* (abreviado a menudo como NNRTI).

Para prevenir que el virus se vuelva resistente a nevirapina, para la terapia su niño debe tomar Nevirapina suspensión oral junto con otros medicamentos antirretrovirales. Su doctor o proveedor de atención médica le recomendará los mejores medicamentos para su niño. Nevirapina puede algunas veces ser utilizada sola para prevenir la transmisión de la infección por VIH de la madre al bebé pero su doctor o proveedor de atención médica le aconsejará sobre cómo debe utilizarse exactamente.

Este medicamento no es una cura para la infección con VIH. Mientras toma Nevirapina suspensión oral, su niño puede aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección con VIH.

Este producto está destinado para el uso en niños. También se suministra la información sobre el uso en adultos.

2. ANTES DE QUE SU NIÑO TOME NEVIRAPINA SUSPENSIÓN ORAL

Su niño no debe tomar Nevirapina suspensión oral:

- Si su niño es alérgico (hipersensible) a nevirapina o a cualquiera de los ingredientes de Nevirapina suspensión oral (ver la sección 6, ‘Qué contiene Nevirapina suspensión oral’).
- Si su niño ha tomado nevirapina antes y ha debido detener el tratamiento por:
 - Erupción cutánea severa
 - Erupción cutánea con otros síntomas, por ejemplo:
 - Fiebre
 - Ampollas
 - Úlceras bucales
 - Inflamación del ojo
 - Hinchazón de la cara
 - Hinchazón general
 - Falta de aliento
 - Dolor de músculos o articulaciones
 - Sensación general de enfermedad
 - Dolor abdominal
 - Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
 - Inflamación del hígado (hepatitis)

- Si su niño tiene enfermedad hepática severa
- Si su niño ha debido detener el tratamiento con Nevirapina suspensión oral en el pasado por cambios en la función hepática.
- Si su niño está tomando mosto de St. John (*Hypericum perforatum*, un remedio herbal contra la depresión).
- Esta sustancia herbal puede impedir que Nevirapina suspensión oral trabaje adecuadamente.

Tenga cuidado especial con Nevirapina suspensión oral

Durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Nevirapina suspensión oral, es muy importante que su niño, usted y su doctor o proveedor de atención médica observen para señales de reacciones hepáticas o cutáneas. Las reacciones pueden volverse severas y aun potencialmente mortales. Su niño está en un riesgo mayor de dichas reacciones durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

Si su niño desarrolla reacciones hepáticas, cutáneas o alérgicas (hipersensibilidad) severas mientras toma Nevirapina suspensión oral, su niño no debe recibir nunca Nevirapina suspensión oral nuevamente sin consultar con el doctor o proveedor de atención médica de su niño. Su niño debe recibir la dosis de Nevirapina suspensión oral prescrita. Esto es especialmente importante en los primeros 14 días de tratamiento (ver más información en ‘Cómo tomar Nevirapina suspensión oral’).

Nevirapina no es una cura para la infección con VIH. Por lo tanto, su niño puede continuar desarrollando infecciones y otras enfermedades asociadas con la infección con VIH. Por lo tanto, su niño debe permanecer en contacto regular con el doctor o proveedor de atención médica. Nevirapina no previene la transmisión del VIH a otros. Consulte a su doctor o proveedor de atención médica para más información.

Reacciones cutáneas

Si su niño tiene erupción severa o desarrolla reacciones alérgicas (hipersensibilidad) acompañada por otros efectos secundarios, como ser:

- Fiebre
- Ampollas
- Úlceras bucales
- Inflamación del ojo
- Hinchazón de la cara
- Hinchazón general
- Falta de aliento
- Dolor de músculos o articulaciones
- Sensación general de enfermedad
- Dolor abdominal

Su niño debe detener la toma de Nevirapina suspensión oral y usted debe contactar al doctor o proveedor de atención médica de su niño inmediatamente ya que tales reacciones pueden ser potencialmente mortales.

Si su niño tiene erupción leve sin otra reacción, informe al doctor o proveedor de atención médica de su niño inmediatamente, quien le aconsejará si su niño debe detener la toma de Nevirapina suspensión oral.

Enfermedad hepática

Si su niño tiene síntomas que sugieren daño al hígado, como ser

- Pérdida de apetito
- Sensación de enfermedad (náusea)
- Vómito
- Piel y ojos amarillos (ictericia)
- Orina oscura
- Heces decoloradas
- Dolor abdominal

Su niño debe detener Nevirapina suspensión oral y el doctor o proveedor de atención médica de su niño debe ser contactado inmediatamente.

Los siguientes pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar problemas hepáticos:

- Mujeres
- Aquellos infectados con hepatitis B o C
- Aquellos con pruebas anormales de la función hepática
- Aquellos con recuentos de células CD4 más altos al inicio de la terapia con nevirapina (mujeres-más de 250 células por milímetro cúbico, hombres-más de 400 células por milímetro cúbico)

Síndrome de reactivación inmune

En algunos pacientes con infección con VIH avanzada (SIDA) que han tenido otras infecciones que pueden ocurrir en los pacientes con SIDA (enfermedad definitoria del SIDA), las señales y síntomas de infecciones previas pueden ocurrir poco después de iniciar el tratamiento antirretroviral (‘síndrome de reactivación inmune’). Estos síntomas resultan probablemente de la mejoría en la respuesta inmunológica del cuerpo, permitiendo al cuerpo combatir infecciones que puedan haber estado presentes sin síntomas obvios. Si usted o su niño notan síntomas de infección, informe al doctor o proveedor de atención médica de su niño inmediatamente.

Problemas óseos

Algunos pacientes tomando terapia antirretroviral combinada pueden desarrollar una enfermedad ósea llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causada por la pérdida del suministro de sangre a los huesos). Hasta ahora, esta enfermedad ha sido reportada principalmente en adultos. El riesgo de desarrollar esta enfermedad puede ser más alto con la terapia antirretroviral combinada a largo plazo, el uso de corticosteroides, uso excesivo de alcohol, sistema inmune muy débil y sobrepeso. Si su niño tiene señales de rigidez articular, dolores (especialmente de las caderas, rodillas y hombros) y dificultad en el movimiento, informe a su doctor o proveedor de atención médica o proveedor de atención médica.

Tomando otros medicamentos

Informe al doctor, médico o farmacéuta de su niño si este está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción, antes de iniciar la toma de Nevirapina suspensión oral. El doctor o proveedor de atención médica de su niño puede necesitar revisar si los otros medicamentos son aún necesarios y ajustar las dosis. Lea cuidadosamente el prospecto de todos los otros medicamentos para el VIH que su niño esté tomando en combinación con Nevirapina suspensión oral.

Es particularmente importante que informe a su médico si su niño está tomando o ha tomado recientemente:

- Atazanavir, lopinavir con ritonavir, fosamprenavir o efavirenz (otros medicamentos antirretrovirales)
- Claritromicina (medicamento para tratar infecciones bacterianas)
- Fluconazol, itraconazol o ketoconazol (medicamentos para tratar infecciones fúngicas)
- Quinina (medicamento para tratar la malaria)
- Metadona (medicamento para manejar la adicción a opioides)
- Warfarina (medicamento para reducir los coágulos sanguíneos)
- Anticonceptivos hormonales (p.ej., la 'píldora')
- Carbamezapina, fenobarbital o fenitoína (medicamentos para manejar la epilepsia)
- Mosto de St. John (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar la depresión)

Tomando Nevirapina suspensión oral con alimentos y bebidas

No hay restricciones para la toma de Nevirapina suspensión oral con alimentos y bebidas.

Embarazo y lactancia

Una mujer que esté embarazada o que contemple el embarazo debe consultar a su doctor, médico o farmacéuta para consejo antes de tomar cualquier medicamento.

En bebés nacidos de madres que han tomado medicamentos antirretrovirales conteniendo nucleósidos o análogos de nucleósidos, el beneficio del riesgo reducido de quedar infectados con el VIH supera al riesgo de los efectos secundarios de estos medicamentos.

Si una madre desea amamantar a su bebé, ella debe consultar a su doctor o proveedor de atención médica para consejo sobre los riesgos y beneficios. Los medicamentos pueden ser necesarios para la madre, el niño o ambos.

Generalmente, se recomienda que el infante no sea amamantado si la madre tiene infección con VIH, ya que es posible que el bebé se infecte con el VIH por medio de la leche materna.

Conducir y utilizar máquinas

No hay estudios específicos sobre la habilidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. Si la habilidad para conducir o utilizar máquinas aparenta ser afectada, entonces no se debe conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Nevirapina suspensión oral

Nevirapina suspensión oral suspensión oral contiene sorbitol. Esto debe ser tomado en consideración en aquellos con diabetes mellitus. Si un doctor o proveedor de atención médica le ha informado que su niño tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte al doctor o proveedor de atención médica del niño antes de dar este medicamento a su niño.

Nevirapina suspensión oral suspensión oral contiene metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato. Estos ingredientes pueden causar reacciones alérgicas sobre el tiempo.

3. ¿CÓMO TOMAR NEVIRAPINA SUSPENSIÓN ORAL?

Para el tratamiento de la infección con VIH, su niño no debe recibir Nevirapina suspensión oral por sí solo. Su niño debe tomarlo con al menos dos otros medicamentos antirretrovirales diferentes. El doctor o proveedor de atención médica de su niño le recomendará los mejores medicamentos.

Siempre administre Nevirapina suspensión oral según lo descrito por el doctor o proveedor de atención médica de su niño. Debe revisar con el doctor, médico o farmacéuta del niño si no está seguro. El doctor o proveedor de atención médica de su niño observará para efectos no deseados, tales como señales de reacciones hepáticas o cutáneas. En el caso de problemas, el doctor o proveedor de atención médica de su niño puede decidir la interrupción o

descontinuación del tratamiento con Nevirapina suspensión oral. El doctor o proveedor de atención médica de su niño puede entonces decidir reiniciar nevirapina a una dosis más baja.

Su niño puede tomar Nevirapina suspensión oral con alimentos o entre las comidas.

El doctor o proveedor de atención médica de su niño calculará la dosis para su niño. El cálculo incluirá la edad y peso corporal de su niño. Asegúrese que el doctor o proveedor de atención médica de su niño le indique claramente la dosis que debe darle a su niño.

Nevirapina suspensión oral suspensión oral debe ser tomado solamente por boca.

Utilice la jeringa de dosificación oral suministrada con el envase para medir la dosis de su hijo con precisión.

1. Retire la tapa del frasco. Guárdelo de forma segura.
2. Sujete el frasco con firmeza. Introduzca el adaptador de plástico en el cuello del frasco.
3. Inserte la jeringa firmemente en el adaptador.
4. Gire el frasco al revés.
5. Jale del émbolo de la jeringa hasta que contenga la primera parte de su dosis completa.
6. Gire el frasco hacia arriba. Retire la jeringa del adaptador.
7. Introduzca la jeringa en la boca de su hijo, colocando la punta de la jeringa contra el interior de la mejilla de su hijo. Empuje lentamente el émbolo hacia dentro, dando tiempo a que trague. No empuje con demasiada fuerza y haga entrar el líquido en la parte posterior de la garganta de su hijo, de lo contrario podría atragantarse.
8. Retire la jeringa del frasco y lávela bien con agua limpia. Déjala secar completamente antes de volver a utilizarla.

Cierre bien el frasco con la tapa, dejando el adaptador en su sitio.

Tratamiento de la infección con VIH (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales)

La dosis para tratar la infección con VIH en niños es dada una vez al día durante los primeros 14 días de tratamiento ('período de entrada'). En adelante, su niño será cambiado a un calendario de dosificación de dos veces al día y el doctor o proveedor de atención médica de su niño decidirá la dosis correcta en base al peso de su niño. Las dosis usuales se muestran en la siguiente tabla.

Es muy importante que su niño tome Nevirapina suspensión oral solamente una vez al día durante los primeros 14 días ('período' de entrada). Si su niño desarrolla cualquier erupción durante este período, no incremente la dosis pero vea al doctor o proveedor de atención médica de su niño. El período de entrada de 14 días puede reducir el riesgo de erupciones cutáneas.

Dosis usuales para tratar la infección con VIH (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales)		
Peso del Niño	'Dosis de entrada' durante los primeros 14 días en ml de Nevirapina suspensión oral 50 mg/5 mL	Dosis de mantenimiento en mL de Nevirapina suspensión oral 50 mg/5 mL
3-5,9 kg	5 mL una vez al día	5 mL dos veces al día
6-9,9 kg	8 mL una vez al día	8 mL dos veces al día
10-13,9 kg	10 mL una vez al día	10 mL dos veces al día
14-19,9 kg	13 mL una vez al día	13 mL dos veces al día
20-24,9 kg	15 mL una vez al día	15 mL dos veces al día

Nevirapina está disponible también como tabletas de 200 mg para niños mayores, particularmente aquellos que pesan más de 25 kg. El doctor o proveedor de atención médica de su niño le informará la dosis correcta para su niño. El doctor o proveedor de atención médica de su niño revisará regularmente el peso de su niño para asegurar que el niño recibe la dosis correcta.

Para adultos

La dosis para tratar la infección por VIH en adultos es 20 mL (200 mg) una vez al día durante los primeros 14 días de tratamiento (período de entrada). Después de 14 días, la dosis usual es 20 mL (200 mg) dos veces al día.

Es muy importante que tome solamente 20 mL de Nevirapina suspensión oral al día durante los primeros 14 días (período de entrada). Si tiene cualquier erupción durante este período, no incremente la dosis y vea a su doctor o proveedor de atención médica.

Como Nevirapina suspensión oral debe ser tomado siempre con otros medicamentos antirretrovirales para el VIH, debe seguir cuidadosamente las instrucciones para sus otros medicamentos. Estas son suministradas en los prospectos para estos medicamentos.

Continúe tomando Nevirapina suspensión oral durante el tiempo que su doctor o proveedor de atención médica le indiquen.

Prevención de la transmisión de la infección con VIH de madre a bebé neonato

Para prevenir la transmisión de la infección del VIH de la madre al bebé neonato, la madre debe tomar una dosis única de 20 mL (200 mg) al iniciar la labor. Su doctor o proveedor de atención médica le aconsejará sobre la elección de medicinas durante y después del embarazo.

La dosis para prevenir la infección en un bebé neonato es iniciada lo antes posible después del parto, preferiblemente dentro de las primeras 6 horas. El medicamento es dado usualmente por 6 semanas pero puede ser dado por más tiempo si el bebé es amamantado y si la madre no toma medicamentos antirretrovirales. Las dosis usuales para el bebé se muestran en la siguiente tabla:

Dosis usuales para prevenir la infección con VIH en un bebé	
Edad	Dosis en mL de Nevirapina suspensión oral 50 mg/5 mL
Nacimiento a 6 semanas pesando menos de 2,5 kg	1 mL al día
Nacimiento a 6 semanas pesando más de 2,5 kg	1,5 mL al día
6 semanas – 6 meses	2 mL al día
6 – 9 meses	3 mL al día
9 meses a 1 semana después de finalizar la lactancia	4 mL al día

Si su niño toma más Nevirapina suspensión oral del que debería

Su niño no debe tomar más Nevirapina suspensión oral que el prescrito por el doctor o proveedor de atención médica de su niño y descrito en este prospecto. Hay muy poca información sobre los efectos de la sobredosis con Nevirapina suspensión oral. Vea a su doctor o proveedor de atención médica si su niño ha tomado más Nevirapina suspensión oral del que debería.

Si pierde una dosis de Nevirapina suspensión oral de su niño

Trate de asegurar que su niño no pierda una dosis. Si nota que su niño ha perdido una dosis dentro de 8 horas, su niño debe recibir la siguiente dosis lo antes posible. Si han pasado más de 8 horas desde la dosis perdida, el niño debe recibir la siguiente dosis a la hora usual.

Si su niño interrumpe la toma de Nevirapina suspensión oral

Tomar todas las dosis en la hora correcta:

- Asegura que la combinación de medicamentos antirretrovirales trabaja tan bien como sea posible.
- Reduce las probabilidades de que la infección con VIH se vuelva resistente a los medicamentos antirretrovirales que su niño está tomando.

Es importante que su niño continúe tomando Nevirapina suspensión oral correctamente a menos que el doctor o proveedor de atención médica de su niño le instruya que su niño debe interrumpir la toma.

Si su niño interrumpe la toma de Nevirapina suspensión oral por más de 7 días, el doctor o proveedor de atención médica de su niño le indicará iniciar el período de entrada de 14 días (descrito anteriormente) nuevamente, antes de retornar a la dosis dos veces al día.

Si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento de su niño, consulte a su doctor, médico o farmacéuta.

4. EFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES

Como todos los medicamentos, Nevirapina suspensión oral puede causar efectos secundarios, pero no todos los sufren.

Como se menciona el 'Tenga cuidado especial con Nevirapina suspensión oral', los efectos secundarios más importantes de nevirapina son reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales y daño hepático serio.

Cuando ocurre una erupción, esta es generalmente leve a moderada. Sin embargo, en algunos pacientes una erupción, que aparece como una reacción cutánea con ampollas, puede ser severa (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y han ocurrido muertes. La mayoría de casos de erupciones severas y erupciones leves/moderadas ocurren durante las primeras seis semanas de tratamiento.

Pueden ocurrir reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Tales reacciones pueden aparecer como anafilaxis (una forma severa de reacción alérgica) con síntomas como:

- Erupciones
- Hinchazón de la cara
- Dificultad para respirar
- Shock anafiláctico

Las reacciones alérgicas (hipersensibilidad) pueden ocurrir también como una erupción con otros efectos secundarios, como ser:

- Fiebre
- Ampollas
- Úlceras bucales
- Inflamación el ojo
- Hinchazón de la cara

- Hinchazón general
- Falta de aliento
- Dolor de músculos o articulaciones
- Una reducción en los números de glóbulos blancos (granulocitopenia)
- Sensación general de enfermedad
- Problemas severos con el hígado o los riñones (insuficiencia hepática o renal).

El funcionamiento hepático anormal puede ocurrir con el uso de nevirapina. Esto incluyen inflamación del hígado (hepatitis), que puede ser repentina e intensa (hepatitis fulminante), e insuficiencia hepática, las que ambas pueden ser fatales. Cualquiera de los siguientes síntomas puede sugerir daño hepático:

- Pérdida de apetito
- Sensación de enfermedad (náusea)
- Vómito
- Piel y ojos amarillos (ictericia)
- Orina oscura
- Heces decoloradas
- Dolor abdominal

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes: en al menos 1 de cada 10 pacientes tratados
- Frecuentes: en al menos 1 de cada 100 y menos de 1 de cada 10 pacientes tratados
- Poco frecuentes: en al menos 1 de cada 1000 y menos de 1 de cada 100 pacientes tratados
- Raros: en al menos 1 de cada 10,000 y menos de 1 de cada 1000 pacientes tratados

Los efectos secundarios descritos a continuación han sido experimentados por pacientes que reciben nevirapina

Muy frecuentes:

- Erupciones

Frecuentes:

- Números reducidos de glóbulos blancos (granulocitopenia)
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Cefalea
- Sensación de enfermedad (náusea)
- Vómito
- Dolor abdominal
- Heces sueltas
- Inflamación del hígado
- Dolor muscular
- Sensación de cansancio (fatiga)
- Fiebre
- Pruebas anormales de la función hepática

Poco frecuentes:

- Números reducidos de glóbulos rojos (anemia)
- Piel amarilla (ictericia)
- Erupciones cutáneas severas y potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica)
- Urticaria
- Acumulación de fluidos e hinchazón bajo la piel (angioedema)
- Dolor en las articulaciones

Raros:

- Inflamación repentina e intensa del hígado (hepatitis fulminante)

Frecuencia desconocida:

- Erupción por medicamento con síntomas sistémicos (erupción por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos)
- Reacción alérgica caracterizada por erupción, hinchazón de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico.

La terapia antirretroviral combinada puede causar cambios en la forma del cuerpo debido a cambios en la distribución de grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, grasa incrementada en el abdomen (vientre) y otros órganos internos, agrandamiento de mamas y bultos grasosos en la parte trasera del cuello ('joroba de búfalo'). La causa y los efectos a largo plazo en la salud de estas condiciones no se conocen a este momento. La terapia antirretroviral combinada también puede causar ácido láctico elevado, resistencia a la insulina, azúcar en la sangre elevada y grasas incrementadas en la sangre (hiperlipidemia).

Uso en niños

La reducción en los glóbulos blancos (granulocitopenia) es más común en niños. Una reducción en los glóbulos rojos (anemia), que puede estar relacionada con la terapia con nevirapina, también es más común en los niños. Como con las erupciones, informe a su doctor o proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario.

Si cualquier efecto secundario se torna serio, o si nota cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, informe a su doctor, médico o farmacéuta.

5. ¿CÓMO ALMACENAR NEVIRAPINA SUSPENSIÓN ORAL?

No almacenar a más de 30 °C.

No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Nevirapina Suspensión oral después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

240 ml: Utilizar dentro de los 7 meses siguientes a la primera apertura.

100 ml: Utilizar dentro de los 3 meses siguientes a la primera apertura.

No tire ningún medicamento a través de las aguas residuales o de la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de la Suspensión Oral de Nevirapina USP 50 mg/5 ml

La suspensión oral de nevirapina contiene 50 mg del ingrediente farmacéutico activo Nevirapina USP (como hemihidrato de nevirapina) cada 5 ml de suspensión.

Los demás ingredientes son carbopol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, sorbitol, sacarosa, polisorbato 80, propilenglicol, hidróxido de sodio y agua.

Aspecto de la Suspensión Oral de Nevirapina USP 50 mg/5 ml y contenido del envase

La suspensión oral de nevirapina es una suspensión homogénea de color blanco a blanquecino. La suspensión oral de nevirapina viene en frascos de 100 ml y 240 ml.

Comunicación de efectos adversos

Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

“Si observa algún efecto secundario con el uso de este medicamento, infórmelo inmediatamente por internet a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com”

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
“Nevirapina Suspensão Oral USP 50 mg/5 mL”
Apenas Rx

Ir para Conteúdos



1. NOME DO PRODUTO FARMACÊUTICO FINAL

Nevirapina suspensão oral USP 50 mg/5 ml

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 5 ml de suspensão oral contém Nevirapina USP 50 mg sob a forma de Nevirapina hemi-hidratada

Excipientes: Carbopol, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, sorbitol, sacarose, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Nevirapina Suspensão Oral é uma suspensão homogênea branca a esbranquiçada. Esta é fornecida em frascos de 100 ml e 240 ml.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêutica

Nevirapina Suspensão Oral está indicado em associação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de crianças infetadas com imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) com peso corporal inferior a 25 kg (ver secção 4.4).

Nevirapina é indicada para uso em mulheres grávidas VIH-positivas (acima das 14 semanas de gestação), para a prevenção da transmissão materno-fetal do VIH e para a profilaxia principal da infeção do VIH em crianças recém-nascidas. As diretrizes oficiais mais recentes sobre a prevenção da transmissão mãe-filho (PTMF) do VIH (p.e. as publicadas pela OMS), devem ser consultadas para escolher o regime apropriado.

Este produto destina-se principalmente para uso nas crianças. No entanto, a informação de segurança no que diz respeito aos problemas na saúde do adulto é fornecida, tais como doença hepática, gravidez e aleitamento, de forma a permitir um acesso completo a todas as informações relevantes.

4.2 Posologia e modo de administração

Nevirapina Suspensão Oral deve ser prescrito por profissionais de saúde que tenham experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

É importante que a dose medida de Nevirapina suspensão oral seja completamente administrada (o qual pode requerer enxaguar o dispositivo de medição com uma pequena quantidade de água e administra-la ao doente).

Nevirapina pode ser administrado com alimento ou entre refeições.

Tratamento da infeção pelo VIH (em combinação com outros medicamentos antirretrovirais)

Posologia nas crianças

Para crianças com idade superior a 6 semanas e peso até 25 kg, a posologia recomendada pela OMS está tabelada abaixo, com base em 160-200 mg/m² (máximo 200 mg) uma vez ao dia durante duas semanas, seguida por 160-200 mg/m² (máximo 200 mg) duas vezes ao dia depois de tal.

Intervalo de peso	Dose de indução durante 2 semanas		Dose de manutenção	
	Dose em mg	Dose em ml de Nevirapina Suspensão Oral	Dose em mg	Dose em ml de Nevirapina Suspensão Oral
3-5,9 kg	50 mg uma vez ao dia	5 ml uma vez ao dia	50 mg duas vezes por dia	5 ml duas vezes por dia
6-9,9 kg	80 mg uma vez ao dia	8 ml uma vez ao dia	80 mg duas vezes por dia	8 ml duas vezes por dia
10-13,9 kg	100 mg uma vez ao dia	10 ml uma vez ao dia	100 mg duas vezes por dia	10 ml duas vezes por dia
14-19,9 kg	130 mg uma vez ao dia	13 ml uma vez ao dia	130 mg duas vezes por dia	13 ml duas vezes por dia
20-24,9 kg	150 mg uma vez ao dia	15 ml uma vez ao dia	150 mg duas vezes por dia	15 ml duas vezes por dia

Crianças que pesem menos que 10 kg, deverão ser avaliadas relativamente ao peso de forma regular, para avaliar se é necessário um ajustamento da dose.

Posologia em doentes que pesem 25 kg ou mais

A nevirapina também se encontra disponível em comprimidos de 200 mg para estes doentes. A dose recomendada para a nevirapina é 200 mg uma vez ao dia durante os primeiros 14 dias, seguida de 200 mg de nevirapina duas vezes ao dia. Quando um doente que pese 25 kg ou mais, não é capaz de engolir comprimidos, esta dose pode ser administrada como suspensão oral, p.e. 20 ml de Nevirapina suspensão oral.

Considerações na gestão da dose

Doentes que experienciam erupção cutânea durante o período de indução de 14 dias de posologia de uma vez ao dia, a dose de nevirapina não deve ser aumentada até que a erupção cutânea seja resolvida. A erupção cutânea isolada deve ser monitorizada rigorosamente (por favor, consulte a secção 4.4). A dose inicial do regime posológico de uma vez ao dia, não deve ser continuada para além de 28 dias, e deverá procurar-se um tratamento alternativo devido aos possíveis riscos de subexposição e resistência.

Doentes que interrompem a posologia de nevirapina durante mais que 7 dias, deverão reiniciar o regime posológico recomendado de período de indução de 14 dias.

Para efeitos adversos que requerem interrupção da terapêutica de nevirapina, ver a secção 4.4.

Compromisso renal

Doentes com depuração da creatinina > 20 ml/minuto não precisam de um ajustamento da dose (ver secção 5.2). Para doentes adultos com disfunção renal, que necessitem de diálise, recomenda-se uma dose adicional de 200 mg de Nevirapina suspensão oral após cada tratamento de diálise.

Compromisso hepático

A nevirapina não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Não é necessário um ajustamento da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos:

Nevirapina suspensão oral não foi especificamente investigado em doentes com idade superior a 65 anos.

Posologia de prevenção da transmissão materno-fetal

Às mulheres grávidas deve administrar-se uma dose única de 200 mg (20 ml de suspensão oral) no início do parto (verifique as diretrizes oficiais mais recentes na prevenção da transmissão mãe-filho (PTMF) do VIH para os regimes completos).

Às crianças recém-nascidas deve administrar-se nevirapina, preferencialmente, nas primeiras 6 horas após o nascimento, continuando até as 6 semanas de idade, nas doses apresentadas abaixo; no caso de crianças amamentadas de mães que não continuaram a receber terapia tripla após o nascimento, a criança deverá continuar a receber nevirapina até 1 semana após terminar a amamentação.

Idade	Dose em mg	Dose em ml de Nevirapina suspensão oral 50 mg/5 ml
Nascimento até às 6 semanas com pesos inferior a 2,5 kg	10 mg diariamente	1 ml diariamente
Nascimento até às 6 semanas com peso superior a 2,5 kg	15 mg diariamente	1,5 ml diariamente
6 semanas - 6 meses	20 mg diariamente	2 ml diariamente
6-9 meses	30 mg diariamente	3 ml diariamente
9 meses até 1 semana após terminar a amamentação	40 mg diariamente	4 ml diariamente

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes.

A nevirapina não deve ser readministrada a doentes que necessitem de uma descontinuação permanente devido a erupção cutânea, erupção cutânea acompanhada por sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica devido a nevirapina.

A nevirapina não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou níveis, no pré-tratamento, superiores a 5 vezes do limite superior normal (LSN) de aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT).

Rifampicina e as preparações de ervanárias que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas enquanto estiver a tomar nevirapina, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e diminuição dos efeitos clínicos de nevirapina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para terapêutica antirretroviral a nevirapina deve apenas ser utilizada com pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1). Não deve ser utilizada como agente único ativo antirretroviral, porque a monoterapia com qualquer antirretroviral pode resultar em desenvolvimento de resistência vírica.

A nevirapina persiste no sangue durante um período significativo após a interrupção ou descontinuação do tratamento; a concentração subterapêutica resultante pode induzir resistência vírica contra a nevirapina (ver secção 5.1).

A terapia combinada com nevirapina não um tratamento curativo do VIH-1; os doentes podem continuar a experienciar doenças associadas com a infeção do VIH-1 avançada, incluindo infeções oportunistas.

Os doentes devem ser aconselhados que não foi provado que a terapia antirretroviral atual elimina o risco de transmissão do VIH-1 aos outros, através do contato sexual ou de sangue contaminado. Deverão continuar a tomar as precauções apropriadas.

As primeiras 18 semanas da terapia com nevirapina são um período crítico, o qual requer uma monitorização intensiva dos doentes para detetar reações cutâneas graves e potencialmente fatais (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e para hepatites ou insuficiências hepáticas graves e potencialmente fatais. O risco de eventos hepáticos e reações cutâneas é maior nas primeiras 6 semanas de terapêutica. Devem ser realizadas monitorizações clínicas e laboratoriais intensivas, incluindo exames de função hepática, quando iniciar a terapêutica e durante as primeiras 6 semanas de terapia. Contudo, o risco de eventos hepáticos persiste para além deste período e a monitorização deverá ser continuada em intervalos frequentes. O género feminino e contagens elevadas de CD4 no início da terapêutica, aumenta o risco de eventos hepáticos adversos. A não ser que o benefício se sobreponha ao risco, a nevirapina não deverá ser iniciada em mulheres com contagens de células CD4 superiores a 250 células/mm³, ou em homens com número de células CD4 superiores a 400 células/mm³.

Os doentes que desenvolvem sinais ou sintomas de hepatite, reação cutânea grave ou reações de hipersensibilidade têm que interromper a nevirapina e procurar avaliação médica de imediato. A nevirapina não pode ser reiniciada após reações hepáticas, cutâneas ou de hipersensibilidade graves (ver secção 4.3). Nalguns casos, a lesão hepática progrediu apesar da interrupção do tratamento.

A posologia deve ser seguida rigorosamente, especialmente no período de indução de 14 dias (ver secção 4.2).

Reações Cutâneas

Os doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante as primeiras 18 semanas de tratamento para reações cutâneas. Qualquer doente que tenha erupção cutânea grave ou uma erupção cutânea acompanhada por sintomas constitucionais tais como febre, vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, dor muscular ou articular, ou mal-estar generalizado deve descontinuar a nevirapina e procurar avaliação médica de imediato. Nestes doentes a nevirapina não pode ser reiniciada.

Caso haja suspeita de os doentes terem uma erupção cutânea associada a nevirapina, devem ser realizados testes da função hepática. Doentes com aumentos médios a graves (AST ou ALT > 5 vezes LSN) devem permanentemente descontinuar o uso de nevirapina.

Caso ocorra reação de hipersensibilidade, caracterizada por erupção cutânea com sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia e linfadenopatia, mais envolvimento visceral, tais como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia, e disfunção renal, a nevirapina deve ser permanentemente descontinuada e não deve ser reintroduzida (ver secção 4.3).

O risco de desenvolver reações cutâneas graves é aumentado por falha de seguir a posologia inicial de 200 mg uma vez ao dia (160-200 mg/m² para doentes com pesos inferior a 25 kg) durante o período de indução ou por atrasar a consulta médica, após os sintomas cutâneos iniciais. Exceder a dose recomendada de nevirapina, pode aumentar a frequência e gravidade das reações cutâneas, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. As mulheres poderão estar em risco aumentado de desenvolver erupção cutânea, quer recebam uma terapia que contenha nevirapina ou não.

Os doentes e os seus cuidadores devem ser instruídos de que a toxicidade principal da nevirapina é a erupção cutânea. Estes devem ser aconselhado a procurar avaliação médica **sem demoras**, caso ocorra uma erupção cutânea. A maioria das erupções cutâneas associadas à nevirapina ocorrem dentro das primeiras 6 semanas de iniciação da terapia. Os doentes e o seus cuidadores devem ser instruídos que a dose não deve ser aumentada, caso ocorra alguma erupção cutânea durante o período de indução de duas semanas, até que a erupção cutânea se resolva. O regime posológico de uma vez ao dia não deverá ser continuado para além dos 28 dias, que é quando se deve instituir um tratamento alternativo.

Reações hepáticas

Fornecedores de cuidados de saúde, doentes e os seus cuidadores deverão ser informados de que as reações hepáticas constituem um dos aspetos mais relevantes de efeitos adversos da nevirapina e que devem estar atentos às reações hepáticas. Estes devem estar vigilantes para sinais prodrómicos e característicos de hepatite, tais como anorexia, náuseas, icterícia, bilirrubina, acolia, hepatomegalia ou sensibilidade hepática. Doentes e cuidadores deverão ser instruídos a procurar atenção médica prontamente caso estes ocorram.

Caso a AST ou a ALT aumentem para valores > 5 vezes 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 reintroduzir-se a nevirapina, analisando caso a caso, em idade apropriada, em dose inicial de uma vez ao dia durante 14 dias, seguida de uma dose de manutenção de duas vezes ao 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, náuseas, vômitos, icterícia E por resultados laboratoriais (tais como anomalias moderadas ou graves dos testes da função hepática (à exceção da gama-glutamil transferase, GGT), deverá suspender-se definitivamente a nevirapina. Nevirapina não deve ser readministrada a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por hepatite clínica associada à nevirapina.

A nevirapina não deve ser administrada a doentes quando, num pré-tratamento, apresentarem valores de AST ou ALT > 5 vezes LSN, até os valores basais de AST e ALT estarem estabilizados para < 5 vezes LSN (ver secção 4.3).

A função hepática deverá ser monitorizada caso o doente tenha sinais ou sintomas de toxicidade hepática (p.e. anorexia, náusea, icterícia, bilirrubinemia, acolia, hepatomegalia ou sensibilidade hepática) ou hipersensibilidade.

Se o doente tem compromisso hepático médio, ou tem infeção pela hepatite B ou hepatite C, ou caso tenha AST ou ALT > 2,5 vezes LSN antes ou durante o tratamento, a função hepática deverá ser monitorizada mais frequentemente durante as consultas clínicas regulares.

O aumento assintomático das enzimas hepáticas ocorre frequentemente mas não é necessariamente uma contraindicação para o uso de nevirapina. O aumento assintomático de gama-glutamil transferase (GGT) não é uma contraindicação á terapia de nevirapina.

Os dados em adultos indicam que as mulheres têm três vezes mais risco que os homens, de erupções cutâneas sintomáticas associadas, eventos hepáticos e que os doentes com números de células CD4, no início da terapêutica de nevirapina, estão em risco aumentado de eventos hepáticos com nevirapina.

Contraceção

Os métodos hormonais de contraceção, à exceção do acetato de depomedroxiprogesterona, não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher tratada com Nevirapina suspensão oral, 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).

Distúrbios lipídicos

A terapia combinada antirretroviral tem sido associada com a redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. Atualmente, as consequências a longo prazo deste efeito são desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo está incompleto. Nos adultos, tem sido associado um risco aumentado de lipodistrofia, com fatores individuais tais como idade superior, e com fatores associados a fármacos tais como uma duração maior do tratamento antirretroviral e associado a distúrbios metabólicos. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos de redistribuição da gordura. Deverá considerar-se avaliar os lípidos séricos em jejum e a glucose sanguínea. As doenças lipídicas devem ser tratadas como clinicamente apropriado (ver secção 4.8).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Até á data esta doença tem sido relatada maioritariamente nos adultos. Os doentes e os seus cuidadores devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Síndrome da Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando várias situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus (CMV), as infeções micobacterianas e a pneumonia por pneumocystis. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Outras advertências

Nevirapina suspensão oral contém metil-parahidroxibenzoato e propil-parahidroxibenzoato, os quais podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas), e excecionalmente broncospasmo.

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 de acordo com áreas terapêuticas	Interação	Recomendações relativas à coadministração de Nevirapina suspensão oral
Antimicrobianos		
<i>Antirretrovirais</i>		
<i>Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa</i>		
Abacavir	Sem interação	Abacavir e Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrado sem ajuste da dose
Didanosina	Sem interação	A didanosina e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Lamivudina 50 mg duas vezes ao dia	Sem interação	A lamivudina e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Estavudina: 30/40 mg duas vezes ao dia	Sem interação significativa	A estavudina e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Tenofovir 300 mg uma vez ao dia	Sem interação	O tenofovir e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Zidovudina 100-200 mg três vezes ao dia	Sem interação significativa	A zidovudina e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
<i>Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs)</i>		
Efavirenz 600 mg uma vez ao dia		Não se recomenda coadministrar efavirenz e Nevirapina suspensão oral devido à toxicidade aditiva e falta de benefícios em termos da eficácia em comparação com qualquer um dos ITRNNs por si só.
<i>Inibidores das Protéases</i>		

Atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia 400/100 mg uma vez ao dia	Atazanavir/ritonavir 300/100mg: Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanavir/ritonavir 400/100mg: Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C _{min} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (em comparação com 300/100mg sem nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Não se recomenda coadministrar atazanavir/ritonavir e Nevirapina suspensão oral.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia	Sem interação significativa	O darunavir e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
Indinavir		Não se recomenda a coadministração de indinavir e Nevirapina suspensão oral. O tratamento concomitante com ritonavir impulsionado com indinavir é recomendado apenas se estiver disponível a monitorização terapêutica do fármaco.
Fosamprenavir 1,4 g duas vezes ao dia	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Não se recomenda coadministrar fosamprenavir e Nevirapina suspensão oral, se o Fosamprenavir não for coadministrado com ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes ao dia	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	O fosamprenavir/ritonavir e Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg duas vezes ao dia	Adultos: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Recomenda-se um aumento na dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) ou 500/125 mg (5 comprimidos, cada um com 100/25 mg) duas vezes por dia juntamente com Nevirapina suspensão oral. Não é necessário ajustar a dose de Nevirapina suspensão oral quando coadministrado com lopinavir.
Lopinavir/ritonavir (solução oral) 300/75 mg/m ² duas vezes ao dia	Crianças Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	Para crianças, deve se considerar o aumento na dose de lopinavir/ritonavir para 300/75 mg/m ² duas vezes por dia com comida, quando administrado com Nevirapina suspensão oral, especialmente para doentes em que há suspeita de susceptibilidade reduzida a lopinavir/ritonavir.
Nelfinavir 750 mg três vezes ao dia		Nevirapina pode reduzir a concentração de nelfinavir; a coadministração deve ser evitada, a não ser que o efeito antiviral possa ser rigorosamente monitorizado
Ritonavir 600 mg duas vezes ao dia	Sem interação	O ritonavir e o Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Saquinavir/ritonavir	Os dados limitados disponíveis com a cápsula de gel mole de saquinavir potenciada com ritonavir não sugere qualquer interação clinicamente relevante entre saquinavir potenciada com ritonavir e nevirapina.	A saquinavir/ritonavir e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg duas vezes ao dia	Os dados limitados disponíveis de um estudo em doentes infetados pelo VIH, indicam uma diminuição clinicamente não significativa de 20% na C _{min} de tipranavir.	Ambos tipranavir e nevirapina são hepatotóxicos e não se recomenda a coadministração.
<i>Inibidores de entrada</i>		
Enfuvirtide	Devido à via metabólica, não se esperam interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre enfuvirtide e nevirapina.	O enfuvirtide e Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
Maraviroc 300 mg uma vez ao dia	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) em comparação com controlos históricos As concentrações de nevirapina não foram medidas, não se espera nenhum efeito.	O maraviroc e Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
<i>Inibidores da integrase</i>		
Raltegravir 400 mg duas vezes ao dia	Não se encontram disponíveis dados clínicos. Devido à via metabólica de raltegravir, não se espera nenhuma interação.	O raltegravir e Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
<i>Antibióticos</i>		

Claritromicina 500 mg duas vezes ao dia	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C _{máx} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C _{máx} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C _{min} ↑ 1,28 Nevirapina C _{máx} ↑ 1,24 em comparação com controlos históricos.	A exposição a claritromicina diminuiu significativamente, e a exposição ao metabolito 14-OH aumentou. Uma vez que o metabolito ativo de claritromicina apresenta atividade reduzida contra <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , a atividade geral do agente patogénico pode ficar alterada. Devem ser consideradas alternativas a claritromicina, tais como a azitromicina. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa das anomalias hepáticas.
Rifabutina 150 ou 300 mg uma vez ao dia	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C _{máx} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C _{máx} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Foi reportado um aumento clinicamente não relevante na depuração aparente de nevirapina (em 9%) em comparação com dados históricos.	Não se observa um efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos médios de rifabutina e Nevirapina suspensão oral. A rifabutina e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose. Contudo, devido à alta variabilidade inter-individual alguns doentes podem ter grandes aumentos na exposição a rifabutina e podem ter mais risco de ter uma toxicidade de rifabutina. Consequentemente, deve-se ter precaução durante a administração concomitante.
Rifampicina 600 mg uma vez ao dia	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C _{min} ND Rifampicina C _{máx} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C _{min} ↓ 0,32 Nevirapina C _{máx} ↓ 0,50 em comparação com controlos históricos.	Não se recomenda a coadministração de rifampicina e Nevirapina suspensão oral (ver secção 4.4). Por outro lado, a administração de rifabutina pode ser considerada para o tratamento da tuberculose
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg uma vez ao dia	Fluconazol 200 mg uma vez ao dia Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C _{máx} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposição: ↑100% em comparação com dados históricos em que a nevirapina foi administrada por si só.	Devido ao risco do aumento de exposição a Nevirapina suspensão oral, os doentes deverão ser rigorosamente monitorizados para a toxicidade da nevirapina.
Itraconazol 200 mg uma vez ao dia	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C _{min} ↓ 0,13 Itraconazol C _{máx} ↓ 0,62 Nevirapina: não se verificou uma diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos de Nevirapina.	Deve se considerar um aumento na dose de itraconazol quando estes dois agentes são administrados concomitantemente.
Cetoconazol 400 mg uma vez ao dia	Cetoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Cetoconazol C _{min} ND Cetoconazol C _{máx} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: níveis plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 em comparação com controlos históricos.	Não se recomenda coadministrar cetoconazol e Nevirapina suspensão oral.
Antimaláricos		
Quinino	Quinino AUC ↓ 0,67 Quinino C _{máx} ↓ 0,64	Nevirapina diminui significativamente a concentração de quinino e pode reduzir os efeitos antimaláricos.
Atovaquona, cloroquina, mefloquina, proguanil, sulfadoxina, pirimetamina	Sem estudos de interação formais disponíveis	Na base teórica, são pouco prováveis interações significativas com a nevirapina.
Lumefantrina	Lumefantrina AUC ↑ 1,56 Lumefantrina C _{máx} ↑ 1,24	Os estudos preliminares não sugerem aumento no efeito adverso da lumefantrina. Nevirapina e artemeteter + lumefantrina podem ser coadministrados sem ajuste da dose (veja também sobre Artemisinina e seus derivados)
Artemisinina e seus derivados	Sem estudos de interação formais disponíveis	A nevirapina pode reduzir a concentração de artemisinina e dos seus derivados, mas desconhecem-se as consequências clínicas
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Sem estudos de interação formais disponíveis	Espera-se que as concentrações de nevirapina e do anticonvulsivo diminuam, levando a uma falha de tratamento; a coadministração deverá ser evitada, a não ser que o efeito antirretroviral (e antiepiléptico) possa ser rigorosamente monitorizados
Antiácidos		
Cimetidina	Cimetidina: não se observa um efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina C _{min} ↑ 1,07	A cimetidina e Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
Antitrombóticos		

Varfarina	A interação entre nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com o potencial para ambos aumentos e diminuições no tempo de coagulação, quando administrados concomitantemente.	É necessária uma monitorização de perto dos níveis de anticoagulação.
Contraceptivos		
Acetato de Depo-Medroxiprogesterona 150 mg a cada 3 meses	Acetato de Depo Medroxiprogesterona AUC ↔ Acetato de Depo-Medroxiprogesterona C _{min} ↔ Acetato de Depo-Medroxiprogesterona C _{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C _{max} ↑ 1,20	Nevirapina suspensão oral não alterou os efeitos de supressão de ovulação do Acetato de Depo-Medroxiprogesterona. O Acetato de Depo-Medroxiprogesterona e a Nevirapina suspensão oral podem ser coadministrados sem ajustes na dose.
Etinilestradiol 35 microgramas	Etinilestradiol AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) Etinilestradiol C _{min} ND Etinilestradiol C _{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como o método contraceptivo único em mulheres que estejam a tomar Nevirapina suspensão oral (ver secção 4.4). Não foram estabelecidas doses apropriadas para contraceptivos hormonais (orais ou outras formas de aplicação) para além de Depósito de medroxiprogesterona acetato com Nevirapina suspensão oral, que não foi estabelecido com respeito à segurança e eficácia.
Noretisterona 1 mg uma vez ao dia	Noretisterona AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) Noretisterona C _{min} ND Noretisterona C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
Abuso de substâncias		
Metadona Posologia Individual para o Doente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	Os doentes sob manutenção com metadona e que iniciem a terapia com Nevirapina suspensão oral devem ser monitorizados para evidências de abstinência e a dose de metadona deve ser ajustada de acordo.
Produtos de ervanárias		
Erva de São João	Os níveis séricos de nevirapina podem diminuir com o uso concomitante preparação de plantas de Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>). Isto deve-se à indução das enzimas de metabolismo de fármacos e/ou proteínas de transporte por parte da Erva de São João.	A Erva de São João e Nevirapina suspensão oral não devem ser coadministrados (ver secção 4.3). O efeito de indução pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com a Erva de São João.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamentos

Gravidez

Os dados atualmente disponíveis relativos a mulheres grávidas não são indicativos de malformações ou toxicidade fetal ou neonatal. Não foi detetada teratogenicidade observável em estudos reprodutivos realizados em fêmeas gestantes de rato e coelho (ver secção 5.3). Deve-se ter precaução quando se receita nevirapina a mulheres grávidas (ver secção 4.4). A hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4 acima de 250 células/mm³; tal deve ser tido em conta durante uma decisão terapêutica (ver secção 4.4).

As mulheres com potencial de engravidar não devem depender apenas de contraceptivos orais, como método único de contraceção, uma vez que a nevirapina pode diminuir as concentrações plasmáticas dos contraceptivos hormonais orais (ver secções 4.4 e 4.5).

Amamentação

A nevirapina atravessa prontamente a placenta e é encontrada no leite materno.

Recomenda-se que as mães infetadas pelo VIH não amamentem as suas crianças, no sentido de evitar a transmissão do vírus. Apenas sobre circunstâncias específicas é que poderão os benefícios de amamentação ser considerados superiores ao risco. As diretrizes de tratamento mais recentes (p.e. as publicadas pela OMS) deverão ser consultadas antes de aconselhar os doentes neste assunto.

4.7 Efeitos na capacidade de condução e utilização e de máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas relativas a nevirapina mais frequentemente notificadas nos ensaios clínicos foram erupções cutâneas, reações alérgicas, hepatite, anomalias nos testes de função hepática, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fadiga, febre, dor de cabeça 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 ou insuficiência hepática grave e reações de hipersensibilidade, caracterizadas por erupção cutânea com sintomas constitucionais tais como febre, artralgia, mialgia, rabdomiólise e linfadenopatia, ainda com envolvimento visceral, tais como hepatite, eosinofilia, granulocitopenia e disfunção renal. As primeiras 18 semanas de tratamento é o período crítico durante o qual é necessária uma monitorização rigorosa (ver secção 4.4).

As reações adversas que se seguem, as quais podem ser causadas pela nevirapina têm sido relatadas. As frequências estimadas são baseadas no agrupamento de dados dos ensaios clínicos, para os eventos considerados estar relacionados com o tratamento de nevirapina.

A frequência é definida utilizando a convenção que se segue: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1,000 a < 1/100); raros (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muito raros (< 1/10,000), desconhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Investigações

Frequentes: testes de função hepática anormais

O resultado laboratorial anormal mais frequente é o aumento das enzimas hepáticas, incluindo ALT, AST, GGT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Os aumentos assintomáticos dos níveis de GGT são os mais frequentes. Ver também a secção 4.4

Doenças do sistema linfático e sanguíneo

Frequentes: granulocitopenia (notificada mais frequentemente em crianças)

Pouco frequentes: anemia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça

Doenças Gastrointestinais

Frequentes: vômitos, diarreia, dor abdominal, náuseas

Doenças da pele e do tecido subcutâneo (ver também secção 4.4)

Muito frequentes: erupção cutânea (13,6%)

Pouco frequentes: síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (0,1%), edema angioneurótico, urticaria

Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo

Frequentes: mialgia

Pouco frequentes: artralgia

Desconhecidas: osteonecrose (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e do local de administração

Frequentes: febre, fadiga

Desconhecidas: síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4)

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: hipersensibilidade

Desconhecidas: erupção associada a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, anafilaxia

Doenças hepatobiliares

Frequentes: hepatite

Pouco frequentes: icterícia

Raros: hepatite fulminante

Perturbações metabólicas e nutricionais

A terapêutica combinada antirretroviral tem sido associada com a redistribuição da gordura corporal e anomalias metabólicas - ver secção 4.4)

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto 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, insônia, náuseas, infiltrados pulmonares, erupção cutânea, vertigens, vômitos, aumento das transaminases e perda de peso. Todos estes efeitos diminuíram após a interrupção da nevirapina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores não nucleosídeos de transcriptase reversa (ITRNN), código ATC J05AG01.

Mecanismo de ação

A nevirapina é um inibidor não competitivo da transcriptase reversa do VIH-1, mas não tem um efeito inibitório biologicamente significativo na transcriptase reversa VIH-2 ou nas polimerases de ADN eucarióticas alfa, beta, gama e delta.

Eficácia clínica

Estudos clínicos em nevirapina demonstraram uma diminuição significativa do ARN de VIH plasmático e aumento do número de células CD4, quando utilizada em combinação com outros análogos de nucleosídeos, inibidores das proteases, ou ambos.

Num ensaio multicêntrico, aberto, aleatorizado (Estudo 2NN), em doentes sem experiência prévia no tratamento com antirretrovirais, 220 doentes foram designados a receber nevirapina 400 mg uma vez ao dia, 387 a nevirapina 200 mg duas vezes ao dia, 400 a efavirenz uma vez ao dia e 209 a ambos efavirenz e nevirapina, todos combinados com lamivudina e estavudina, durante 48 semanas. A falha de tratamento (o limite principal) foi atingida em 43,7% dos doentes que receberam nevirapina uma vez ao dia, 43,7% dos que receberam nevirapina duas vezes ao dia, 37,8% dos que receberam efavirenz e 53,1% dos que receberam ambos os fármacos. As terapêuticas antirretrovirais com nevirapina e efavirenz foram consideradas ter eficácias similares, mas os efeitos adversos de regimes que contêm os dois foram diferentes.

Um ensaio multicêntrico, aberto, aleatorizado (pela NEFA Study Team) em doentes que estavam a tomar dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e pelo menos um inibidor das proteases, e nos quais tinha sido atingida supressão viral, alterou os doentes dos inibidores das proteases para nevirapina (155 doentes), efavirenz (156) ou abacavir (149). A probabilidade de atingir o limite (morte, progressão da SIDA, ou aumento dos níveis de ARN viral acima das 200 cópias/ml) em 12 meses foi de 10% no grupo de nevirapina, 6% no grupo do efavirenz e 13% no grupo do abacavir. Os doentes que descontinuaram o medicamento em estudo, devido a eventos adversos, foram menos no grupo do abacavir (6%), do que no grupo de nevirapina (17%) ou do grupo do efavirenz (17%).

Transmissão Perinatal

O estudo HIVNET 012 no Uganda, avaliou a eficácia de nevirapina para prevenir a transmissão vertical da infeção pelo VIH-1. Os pares mãe-filho foram aleatorizados para receber nevirapina oral (mãe: 200 mg de nevirapina no início do parto; filho: nevirapina 2 mg/kg dentro das 72 horas do nascimento), ou um regime extremamente curto de zidovudina (mãe: zidovudina 600 mg no início do parto e 300 mg cada 3 horas até o final do parto; filho: zidovudina 4 mg/kg duas vezes ao dia durante 7 dias). A taxa de acumulação de infeção de VIH-1 infantil às 14-16 semanas foi de 13,1% (n=310) no grupo nevirapina, contra 25,1% (n=308) no grupo extremamente curto de zidovudina (p=0,00063).

Um estudo em Maláui, envolvendo 3016 crianças a serem amamentadas pelas mães com infeção do VIH-1, comparou três regimes: dose única de nevirapina mais 1 semana de zidovudina (regime controlo) e profilaxia extensa quer com nevirapina ou com nevirapina mais zidovudina. Aos 9 meses, a taxa de infeção em crianças que receberam o regime controlo foi de 10,6%. Em contraste, a taxa de infeção de VIH-1 em bebés que receberam o regime extenso de nevirapina foi de 5,2% (p<0,001) e em bebés que receberam o regime extenso de nevirapina e zidovudina foi de 6,4% (p=0,002).

Resistência farmacológica

As mutações mais frequentemente selecionadas pela nevirapina são Y181C, K103N e G190A. Todas estas mutações causam níveis de resistência elevados à nevirapina. Os doentes que falham a terapêutica antirretroviral que contem nevirapina, podem também desenvolver resistência cruzada ao efavirenz e a delavirdina (<http://hivdb.stanford.edu>). De modo inverso, os doentes que falham a terapêutica que inclui efavirenz ou delavirdina irão normalmente ter resistência cruzada do vírus à nevirapina. Se a falha da terapêutica for continuada, irão acumular-se outras mutações resistentes.

O nível elevado de resistência à nevirapina é selecionado por uma dose única quando utilizada individualmente, como tem sido demonstrado pela elevada prevalência de mutações resistentes seguidas à utilização de nevirapina, para a prevenção da transmissão mãe-filho. Devido ao tempo de semivida longo da nevirapina, um período de monoterapia funcional com nevirapina pode seguir-se após a descontinuação da terapêutica antirretroviral efetiva contendo nevirapina. Tal pode causar uma resistência significativa à nevirapina, e comprometer a eficácia de a terapêutica ITRNN futura (ver secção 4.4).

Um estudo envolvendo bebés de mães infetadas com VIH que recebiam quer placebo ou uma dose única de nevirapina para prevenção da transmissão do VIH mãe-para-criança, seguido de um tratamento subsequente com nevirapina combinada com outros fármacos antirretrovirais. O estudo indicou eficácia reduzida de nevirapina subsequente, como parte da terapêutica combinada em bebés que tinham recebido previamente apenas uma dose única de nevirapina.

Um estudo em 123 mulheres que receberam uma dose única de nevirapina para prevenir a transmissão mãe-filho e que foram depois tratadas com nevirapina combinada com outros fármacos antirretrovirais, indicou que a dose única de nevirapina apenas, reduz a eficácia da utilização subsequente de nevirapina como parte de uma combinação terapêutica antirretroviral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A nevirapina é rapidamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade é > 90%.

Após administração de uma dose única de Nevirapina suspensão oral 10 ml (100 mg de nevirapina) em voluntários adultos saudáveis, a média (\pm SD) do valor de C_{max} de nevirapina foi de 1,5 μ g/ml (\pm 0,3 μ g/ml), e o valor correspondente da área sob a curva da concentração-tempo (AUC) foi de 53 μ g.h/ml (\pm 11 μ g.h/ml). A mediana (\pm DS) do valor de t_{max} da nevirapina foi de 2,17 (\pm 0,87) horas.

Os dados da literatura de 20 doentes infetados pelo VIH relataram médias da concentração em equilíbrio de C_{max} e C_{min} no plasma de 5,7 µg/ml e 3,7 µg/ml, respetivamente em doses de 200 mg de nevirapina duas vezes ao dia. A área sob a curva média (AUC) foi de 109 µg.hora/ml.

A eficácia a longo prazo parece ser provavelmente naqueles doentes cuja concentração em vale de nevirapina excedeu os 3,5 µg/ml.

Distribuição: A nevirapina é lipofílica; o volume de distribuição é de 1,21 litros/kg. Nevirapina liga-se cerca de 60% ao plasma. A nevirapina atravessa de imediato a placenta e é encontrada no leite materno.

Biotransformação e eliminação: A nevirapina é extensivamente biotransformada, através do metabolismo do citocromo P450 (oxidativo) em vários metabolitos hidroxilados. O metabolismo oxidativo da nevirapina é mediado, principalmente pelas isoenzimas do citocromo P450 da família CYP3A; outras isoenzimas poderão ter um papel secundário. A excreção urinária é a principal via de eliminação com mais do que 80% da eliminação urinária na forma de conjugados de glucuronídeo de metabolito hidroxilados. Apenas uma pequena fração (< 5%) é excretada sobre a forma inalterada na urina (representa < 3% da dose total).

Nevirapina é um indutor das enzimas metabólicas do citocromo P450 hepático. Após uma dose única, o tempo de semivida de nevirapina é cerca de 45 horas, o qual é reduzido após doses múltiplas durante 2-4 semanas para cerca de 25-30 horas, devido á autoindução (e nevirapina induz o seu próprio metabolismo).

Populações especiais:

Disfunção renal: O compromisso renal (ligeiro, médio e grave) não alteram de forma significativa a farmacocinética de nevirapina. Os doentes com depuração da creatinina \geq 20 ml/minuto não precisam de ajuste da dose de nevirapina. Porém, em sujeitos com doença renal terminal que necessitam de diálise, a AUC da nevirapina foi reduzida. Existe também acumulação de hidroxi-metabolitos de nevirapina no plasma. Uma dose adicional de 200 mg de nevirapina após cada tratamento de diálise, pode ajudar a atenuar os efeitos da diálise na depuração da nevirapina.

Disfunção hepática: A disposição da nevirapina e dos cinco metabolitos oxidativos não alteram nos doentes com fibrose hepática ligeira a moderada. Porém, em doentes com fibrose hepática, a concentração em vale de nevirapina pode ser até 2 vezes mais alta do que a média normal da concentração em vale. Os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados para evidências de toxicidade induzida pelo medicamento.

Doentes pediátricos: A depuração da nevirapina aumentou com o aumento da idade numa forma consistente com o aumento da área de superfície corporal. Das 65 crianças do Zâmbia que foram doseadas de acordo com a gama de pesos (como também recomendado na secção 4.2), com uma dose fixa de combinação de estavudina, lamivudina e nevirapina, foi obtida uma curva de farmacocinética de 12 horas em condições de estado de equilíbrio. Comparado com os dados históricos, as concentrações de nevirapina foram maiores e mais variáveis do que nos adultos; como a sub-dosagem de nevirapina é de maior preocupação do que a sobredosagem, as recomendações posológicas parecem apropriadas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram um perigo especial para humanos para além daqueles observados em estudos clínicos baseados em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em estudos de toxicidade reprodutiva, foi observado o comprometimento da fertilidade em ratos. Em estudos de carcinogenicidade, a nevirapina induz tumores hepáticos em ratos e murganhos. Estas observações estão provavelmente relacionadas com o facto da nevirapina ser um forte indutor das enzimas hepáticas, e não devido a um modo de ação genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Carbopol, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, sorbitol, sacarose, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água.

6.2 Incompatibilidades

Nenhum

6.3 Validade

36 meses

240 ml

Após a primeira abertura do recipiente: 7 meses

100 ml

Após a primeira abertura do recipiente: 3 meses

6.4 Precauções especiais de armazenamento

Não conservar acima de 30°C. Armazenar a embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

Frasco de polietileno de alta densidade branco opaco, contendo 100 ml ou 240 ml de solução oral, com fecho resistente a crianças. Estão incluídas na embalagem uma seringa de dosagem oral juntamente com o adaptador.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Agitar a garrafa suavemente

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricado por:

AUROBINDO PHARMA LIMITED

Unit-III, Survey No. 313 & 314,

Bachupally, Bachupally Mandal,

Medchal-Malkajgiri District,

Telangana State, INDIA.

8. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: 07.12.2023

NDC 65862-057-24 (240 ml)

NDC 65862-057-11 (100 ml)

POM

Botswana Reg. No. : BOT 0700906 S2

Tanzania Reg. No. : TAN 06, 347 J05A AUR

Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0247

Zambia Reg. No. : 127/035

NAFDAC Reg. No. : 04-8377

Moçambique Reg No.: 2547

INFORMAÇÃO PARA O DOENTE
“Nevirapina suspensão oral USP 50 mg/5 ml”

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Se tiver mais dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi-lhe receitado pessoalmente e não deve passá-lo a outras pessoas. Pode prejudicá-los, mesmo que seus sintomas sejam os mesmos que os seus.

O que contem este folheto:

1. O que é Nevirapina suspensão oral e para que é utilizado
2. Perguntas que você deve se fazer antes de tomar Nevirapina suspensão oral
3. Como tomar Nevirapina suspensão oral
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como armazenar Nevirapina suspensão oral
6. Outras informações

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Nevirapina Suspensão Oral é:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Nevirapina Suspensão Oral é fabricado por:

Aurobindo Pharma Limited,
Unit-III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA.

1. O QUE É NEVIRAPINA SUSPENSÃO ORAL E PARA QUE É UTILIZADO?

O Nevirapina suspensão oral pertence a um grupo de medicamentos denominados antirretrovirais, que são utilizados no tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). Nevirapina suspensão oral é também utilizado para prevenir a transmissão do VIH-1 da mãe para o bebé à nascença e durante a amamentação.

A substância ativa de Nevirapina suspensão oral é denominada nevirapina. A nevirapina ajuda a controlar o VIH-1, através da redução da multiplicação do VIH-1 no sangue. Especificamente, a nevirapina interfere com a enzima do vírus, designada por *transcriptase reversa*, a qual é necessária para realizar cópias do vírus. Devido ao modo de ação, a nevirapina é designada como um *não nucleósido inibidor da transcriptase reversa* (abreviado normalmente como ITRNN).

Para tratamento a sua criança deverá tomar Nevirapina suspensão oral juntamente com outros medicamentos antirretrovirais, para prevenir que o vírus se torne resistente à nevirapina. O seu médico ou cuidador de saúde, irão recomendar os melhores medicamentos para a sua criança. A nevirapina pode por vezes ser utilizada individualmente, para prevenir a transmissão da infecção por VIH da mãe para a criança, mas o seu médico ou cuidador de saúde irão fornecer-lhe aconselhamento em como exatamente deverá ser utilizada.

Este medicamento não cura a infecção por VIH. Enquanto tomar Nevirapina suspensão oral a sua criança poderá mesmo assim desenvolver infeções ou outras doenças associadas com a infecção por VIH.

A utilização deste produto destina-se para o uso em crianças. A informação de segurança em adultos é também fornecida

2. ANTES DA SUA CRIANÇA TOMAR NEVIRAPINA SUSPENSÃO ORAL

A sua criança não deve tomar Nevirapina suspensão oral:

- se a sua criança for alérgica (hipersensível) à nevirapina ou a qualquer outro ingrediente de Nevirapina suspensão oral (Ver Secção 6 deste folheto “O que contém o Nevirapina suspensão oral”)
- se a sua criança já tomou nevirapina anteriormente e teve de parar o tratamento porque teve:
 - erupção cutânea grave
 - erupção cutânea juntamente com outros sintomas como por exemplo:
 - febre
 - formação de vesículas
 - lesões orais
 - inflamação do olho
 - inchaço da face
 - inchaço generalizado
 - dificuldade em respirar

- dores musculares ou articulares
- sensação geral de doença
- dor abdominal
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- inflamação do fígado (hepatite)
- se a criança tem uma doença hepática grave
- se a sua criança teve de parar o tratamento com Nevirapina suspensão oral no passado devido a alterações da função hepática
- se a sua criança está a tomar Erva de S. João (*Hypericum perforatum*, um produto natural contra a depressão). Este produto natural poderá impedir que o Nevirapina suspensão oral funcione apropriadamente.

Tome especial cuidado com Nevirapina suspensão oral

Durante as primeiras 18 semanas de tratamento com Nevirapina suspensão oral é muito importante que a sua criança, você e o médico da sua criança ou cuidador de saúde estejam atentos a sinais de reações do fígado ou da pele. Estas reações podem tornar-se graves e potencialmente fatais. O risco de desenvolvimento de uma reação deste tipo é maior durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

Se a sua criança sofrer reações hepáticas graves, da pele ou de hipersensibilidade durante a toma de Nevirapina suspensão oral, **não volte** a dar-lhe Nevirapina suspensão oral novamente sem consultar o médico ou cuidador de saúde da sua criança. A sua criança deve tomar a dose de Nevirapina suspensão oral tal como prescrito. Isto é especialmente importante durante os primeiros 14 dias de tratamento (ver mais informação em ‘Como tomar Nevirapina suspensão oral’).

A nevirapina não é uma cura para a infeção do VIH. Por isso, a sua criança poderá continuar a desenvolver infeções e outras doenças associadas à infeção com VIH. Logo, a sua criança deverá permanecer em contato frequente com o médico ou cuidador de saúde. A nevirapina não previne a transmissão de VIH para os outros. Por favor, pergunte ao médico ou fornecedor de cuidados de saúde da sua criança, sobre mais informações.

Reações da pele

Se a sua criança sofrer uma erupção cutânea grave ou reações alérgicas (hipersensibilidade) acompanhadas por outros efeitos secundários tais como:

- febre
- formação de vesículas
- lesões orais
- inflamação do olho
- inchaço da face
- inchaço generalizado
- dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares
- sensação geral de doença
- dor abdominal

a sua criança deve **interromper a toma** de Nevirapina suspensão oral e **deve contactar** o médico ou fornecedor de cuidados de saúde da sua criança **imediatamente** uma vez que estas reações podem ser potencialmente fatais.

Se a sua criança teve apenas erupção cutânea ligeira sem qualquer outra reação informe o médico ou fornecedor de cuidados de saúde da sua criança de **imediato**, que irá aconselhar sobre a possível interrupção de Nevirapina suspensão oral.

Doença hepática

Se a sua criança tiver sintomas sugestivos de lesão hepática, tais como

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele e olhos de cor amarela (icterícia)
- urina escura
- fezes descoloradas
- dor abdominal

A sua criança deverá interromper a toma de Nevirapina suspensão oral e deverá contactar o médico ou fornecedor de cuidados de saúde da sua criança **imediatamente**.

Os seguintes doentes têm risco aumentado de desenvolver problemas hepáticos:

- mulheres
- infetados com hepatite B ou C
- testes de função hepática alterados
- com contagem de células CD4 elevada no início da terapêutica de nevirapina (mulheres com mais de 250 células por milímetro cúbico, homens com mais de 400 células por milímetro cúbico)

Síndrome da reconstituição imunológica

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) que tiveram outras infeções que podem ocorrer em doentes com SIDA (doenças definidoras de SIDA), podem ocorrer sinais e sintomas de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento antirretroviral (“síndrome da reconstituição imunológica”). Estes sintomas resultam provavelmente de um aumento da

resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se você ou a sua criança notarem quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde.

Problemas ósseos

Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo devido a falta de fornecimento de sangue ao osso). Até ao momento, a doença tem sido maioritariamente relatada em adultos. O risco de desenvolver tal doença pode estar associado com a duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, consumo excessivo de álcool, fragilidade grave do sistema imunitário e ter excesso de peso. Se a sua criança tem sinais nas articulações de rigidez, mal-estar e dor (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos, por favor informe o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde.

Toma de outros medicamentos

Por favor informe o médico da sua criança, fornecedor de cuidados de saúde ou farmacêutico se esta estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, antes de iniciar a toma de Nevirapina suspensão oral. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde poderá precisar de verificar se os restantes medicamentos ainda são necessários e ajustes da dose. Leia atentamente o folheto informativo de todos os outros medicamentos para o VIH que esteja a tomar em combinação com Nevirapina suspensão oral.

É particularmente importante que informe o médico da sua criança se esta estiver a tomar ou tiver tomado recentemente:

- atazanavir, lopinavir com ritonavir, fosamprenavir, ou efavirenz (outros medicamentos antirretrovirais)
- rifampicina ou rifabutina (medicamentos para tratar a tuberculose)
- claritromicina (medicamentos para tratar infecções bacterianas)
- fluconazol, itraconazol ou cetoconazol (medicamentos para tratar infecções fúngicas)
- quinina (medicamento para tratar a malária)
- metadona (medicamento utilizado no tratamento da dependência de opiáceos)
- varfarina (medicamento para reduzir a coagulação sanguínea)
- contraceptivos hormonais (por ex. a “pílula”)
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína (medicamentos para o controlo da epilepsia)
- Erva de S. João (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar a depressão)

Tomar Nevirapina suspensão oral com alimentos e bebidas

Não há restrições na administração de Nevirapina suspensão oral com alimentos ou líquidos.

Gravidez e amamentação

Uma mulher que esteja grávida ou a planear a gravidez deve consultar o seu médico, profissional de saúde ou farmacêutico para conselhos antes de tomar qualquer medicamento.

Nos bebés que nasceram de mães que tenham tomado medicamentos antirretrovirais incluindo análogos de nucleosídeos e de nucleótidos, o benefício da redução de ficar infetado com VIH sobrepõe-se ao risco dos efeitos secundários destes medicamentos.

Se a mãe desejar amamentar a sua criança, esta deverá pedir aconselhamento ao seu médico ou fornecedor de cuidados de saúde sobre os riscos e benefícios. Os medicamentos podem ser necessários para a mãe, criança ou para ambos.

No geral, recomenda-se que a criança não seja amamentada se a mãe tiver infecção do VIH, porque é possível que o bebé se torne infetado com VIH durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem estudos específicos sobre os efeitos na capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas. Caso sinta que a sua capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas possa estar afetada não deverá conduzir veículos nem utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Nevirapina suspensão oral

Nevirapina suspensão oral contém sorbitol. Isto deve ser tomado em consideração em doentes com diabetes mellitus. Se a sua criança tiver sido informada pelo seu médico ou fornecedor de cuidados de saúde, que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde antes de administrar este medicamento à sua criança.

Nevirapina suspensão oral contém metil-parahidroxibenzoato e propil-parahidroxibenzoato. Estes componentes podem causar reações alérgicas com o tempo.

3. COMO TOMAR NEVIRAPINA SUSPENSÃO ORAL?

Para o tratamento da infecção por VIH, não deve ser administrado apenas

Nevirapina suspensão oral à sua criança. A sua criança deve tomá-lo pelo menos com dois medicamentos antirretrovirais. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde poderão recomendar-lhe os melhores medicamentos.

Administre sempre Nevirapina suspensão oral exatamente como descrito pelo médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde. Deverá verificar com o médico da sua criança, fornecedor de cuidados de saúde ou farmacêutico se não tiver a certeza. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde irão estar atentos sobre os efeitos indesejáveis tais como sinais de reação hepática ou dérmica. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde poderão decidir descontinuar ou interromper o tratamento com Nevirapina suspensão oral, em caso de problemas. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde poderão então decidir reiniciar a nevirapina, numa dose mais baixa.

A sua criança pode tomar Nevirapina suspensão oral com alimento ou entre refeições.

O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde irão calcular a dose da sua criança. O cálculo irá incluir a idade e peso da sua criança. Certifique-se que o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde, informa claramente qual a dose que tem que ser administrada à sua criança.

Nevirapina suspensão oral apenas pode ser administrado pela boca.

Utilizar a seringa de dosagem oral fornecida com a embalagem para medir com precisão a dose do seu filho.

1. Remover a tampa do frasco. Manter em segurança
2. Segurar a garrafa com firmeza. Empurrar o adaptador de plástico no gargalo da garrafa.
3. Inserir a seringa firmemente no adaptador.
4. Virar a garrafa ao contrário.
5. Puxar o êmbolo da seringa até que a seringa contenha a primeira parte da sua dose completa.
6. Virar a garrafa para cima. Remover a seringa do adaptador.
7. Colocar a seringa na boca do seu filho, colocando a ponta da seringa contra o interior da bochecha do seu filho. Empurrar lentamente o êmbolo, dando tempo para engolir. Não empurrar com muita força nem esguiche o líquido na parte de trás da garganta do seu filho pois poderá engasgar-se.
8. Retirar a seringa do frasco e lavar cuidadosamente com água limpa. Deixar secar completamente antes de utilizar novamente.

Fechar bem o frasco com a tampa, deixando o adaptador no lugar

Tratamento da infecção do VIH (em combinação com outros medicamentos antirretrovirais)

A dose para tratamento da infecção por VIH nas crianças é administrada uma vez ao dia, durante os primeiros 14 dias de tratamento (período de indução). Posteriormente a sua criança passa para um regime posológico de duas vezes ao dia, e o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde irá decidir a dose correta com base no peso da sua criança. As doses normais são apresentadas na tabela abaixo.

É muito importante que a sua criança tome Nevirapina suspensão oral uma vez ao dia durante os primeiros 14 dias (período de indução). Se a sua criança desenvolver quaisquer erupções cutâneas neste período, não aumente a dose, mas sim, consulte o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde. O período de 14 dias de indução pode diminuir o risco de erupções cutâneas.

Doses normais para o tratamento da infecção por VIH (em combinação com outros medicamentos antirretrovirais)		
Peso da criança	Período de indução para os primeiros 14 dias em ml de Nevirapina suspensão oral 50 mg/5 ml	Dose de manutenção em ml de Nevirapina suspensão oral 50mg/5 ml
3-5,9 kg	5 ml uma vez ao dia	5 ml duas vezes por dia
6-9,9 kg	8 ml uma vez ao dia	8 ml duas vezes por dia
10-13,9 kg	10 ml uma vez ao dia	10 ml duas vezes por dia
14-19,9 kg	13 ml uma vez ao dia	13 ml duas vezes por dia
20-24,9 kg	15 ml uma vez ao dia	15 ml duas vezes por dia

Nevirapina está também disponível em comprimidos de 200 mg para crianças mais velhas, particularmente para aqueles que pesam mais do que 25 kg. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde irá informar sobre a dose correta para a sua criança. O médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde irá verificar regularmente o peso da sua criança, para assegurar-se que a criança recebe a dose correta.

Para adultos

A dose para o tratamento da infecção por VIH em adultos é de 20 ml (200 mg) uma vez ao dia, durante os primeiros 14 dias de tratamento (período de indução) Após os 14 dias, a dose normal é de 20 ml (200 mg) duas vezes ao dia.

É muito importante que tome apenas 20 ml de Nevirapina suspensão oral por dia durante os primeiros 14 dias (período de indução). Se tiver alguma erupção cutânea durante este período, não aumente a dose, mas sim, consulte o seu médico ou fornecedor de cuidados de saúde.

Uma vez que Nevirapina suspensão oral deve ser tomado sempre com outros medicamentos antirretrovirais do VIH, deverá seguir cuidadosamente as instruções dos seus outros medicamentos. Estas são fornecidas nos folhetos informativos desses medicamentos.

Deverá continuar a tomar Nevirapina suspensão oral durante o quanto for instruído pelo seu médico ou fornecedor de cuidados de saúde.

Prevenir a transmissão da infeção por VIH da mãe para o recém-nascido

Para prevenir a transmissão da infeção do VIH da mãe para o recém-nascido, a mãe deverá tomar uma dose única de 20 ml (200 mg) assim que o parto começar. O seu médico ou fornecedor de cuidados de saúde irão aconselhar sobre a escolha de medicamentos durante e após a gravidez.

A dose para prevenir a infeção do recém-nascido é iniciada o mais cedo possível após o nascimento, de preferência nas primeiras 6 horas. O medicamento é normalmente administrado durante 6 semanas mas pode ser administrado durante mais tempo, se o bebé for amamentado e a mãe não tomar medicamentos antirretrovirais. As doses normais para o bebé são apresentadas na tabela abaixo.

Doses normais para prevenir a infeção por VIH nos bebés	
Idade	Dose em ml de Nevirapina suspensão oral 50 mg/5 ml
Nascimento até às 6 semanas com pesos inferior a 2,5 kg	1 ml diariamente
Nascimento até às 6 semanas com peso superior a 2,5 kg	1,5 ml diariamente
6 semanas - 6 meses	2 ml diariamente
6-9 meses	3 ml diariamente
9 meses até 1 semana após terminar a amamentação	4 ml diariamente

Se a sua criança tomar mais Nevirapina suspensão oral do que deveria

A sua criança não deve tomar mais Nevirapina suspensão oral do que o prescrito pelo seu médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde e especificada neste folheto. Existe pouca informação sobre os efeitos de uma sobredosagem com Nevirapina suspensão oral. Consulte o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde se a sua criança tomou mais Nevirapina suspensão oral do que deveria.

Se a sua criança falhar a dose de Nevirapina suspensão oral

Tente que a sua criança não omita qualquer dose. Se se aperceber que a sua criança se esqueceu de tomar uma dose nas 8 horas seguintes, a sua criança deve tomar a dose seguinte logo que possível. Caso se aperceba mais do que 8 horas depois, a sua criança deve tomar a dose seguinte á hora habitual.

Se a sua criança parar de tomar Nevirapina suspensão oral

A toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- assegura que a combinação dos medicamentos antirretrovirais funciona o melhor possível
- reduz a possibilidade da infeção pelo VIH se tornar resistente aos medicamentos antirretrovirais que a sua criança está a tomar.

É importante que a sua criança continue a tomar Nevirapina suspensão oral corretamente, como acima descrito, a não ser que o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde lhe diga para parar.

Se a sua criança parar de tomar Nevirapina suspensão oral durante um período superior a 7 dias, o médico da sua criança ou fornecedor de cuidados de saúde, pedir-lhe-á para reiniciar o período de indução de 14 dias (acima descrito) uma vez mais, antes de retornar às duas doses por dia.

Se você tiver alguma dúvida sobre o tratamento do seu filho, pergunte ao seu médico, fornecedor de cuidados de saúde ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Nevirapina suspensão oral pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Conforme mencionado em “Tome especial cuidado com Nevirapina suspensão oral”, acima, os efeitos secundários mais importantes da nevirapina consistem em reações da pele graves e potencialmente fatais, e danos graves no fígado.

Quando ocorre erupção cutânea esta é geralmente de carácter ligeiro a moderado. Porém, uma reação cutânea em alguns doentes, a qual se manifesta como uma reação cutânea com a formação de vesículas, pode ser grave (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e têm ocorrido mortes. A maioria dos casos de erupção cutânea grave e ligeira/moderada ocorrem nas primeiras seis semanas de tratamento.

Podem ocorrer reações alérgicas (hipersensibilidade). Tais reações podem ocorrer sob a forma de anafilaxia (uma forma grave de reação alérgica) com

sintomas tais como:

- erupção cutânea
- inchaço da face
- dificuldade em respirar
- choque anafilático

As reações alérgicas (hipersensibilidade) podem também ocorrer sob a forma de erupção cutânea com outros efeitos secundários tais como:

- febre
- formação de vesículas na pele
- lesões orais
- inflamação do olho
- inchaço da face
- inchaço generalizado
- dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares
- diminuição do número dos seus glóbulos brancos (granulocitopenia)
- sensação geral de doença
- graves problemas hepáticos ou renais (insuficiência hepática ou renal).

Podem ocorrer distúrbios no funcionamento do fígado com o uso de nevirapina. Isto inclui alguns casos de inflamação do fígado (hepatite), que podem ser repentinos e intensos (hepatite fulminante) e falência hepática, podendo ambos ser fatais. Qualquer um dos seguintes sintomas clínicos podem ser sugestivos de lesão do fígado:

- perda de apetite
- mal-estar (náusea)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- urina escura
- fezes descoloridas
- dor abdominal.

A avaliação de efeitos secundários é baseada nas seguintes frequências:

- Muito frequentes: em pelo menos 1 de cada 10 doentes tratados
- Frequentes: em pelo menos 1 de cada 100 doentes tratados e menos do que 1 em cada 10 doentes tratados
- Pouco frequentes: em pelo menos 1 de cada 1000 doentes tratados e menos do que 1 em cada 100 doentes tratados
- Raros: em pelo menos 1 de cada 10,000 doentes tratados e menos do que 1 em cada 1000 doentes tratados

Os efeitos secundários descritos em baixo ocorreram em doentes a tomar nevirapine:

Muito frequentes:

- Erupção cutânea

Frequentes:

- diminuição do número de glóbulos brancos (granulocitopenia)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- dor de cabeça
- mal-estar (náusea)
- vômitos
- dor abdominal
- fezes moles
- inflamação do fígado
- dores musculares
- sentir-se cansado (fadigue)
- febre
- testes da função hepática alterados

Pouco frequentes:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- pele de cor amarela (icterícia)
- erupções cutâneas graves e que podem por a vida em risco (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica)
- urticária
- líquido sob a pele (angioedema)
- dor articular (artralgia)

Raros:

- inflamação repentina e intensa do fígado (hepatite fulminante)

Frequência desconhecida:

- erupção cutânea associada ao medicamento com sintomas sistémicos (erupção cutânea associada ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos)
- reação alérgica caracterizada por erupção cutânea, inchaço da cara, dificuldade na respiração (espasmo bronquial) ou choque anafilático.

A terapêutica de combinação antirretroviral pode causar alterações na forma corporal devido a alterações na distribuição da gordura. Estas alterações podem incluir perda de gordura nas pernas, braços e rosto, aumento de gordura no abdómen e outros órgãos internos, alargamento do peito e aumento da quantidade adiposa nas costas e pescoço (gordura em pescoço

de búfalo). A causa e os efeitos na saúde a longo prazo não são até este momento conhecidos. A terapêutica de combinação antirretroviral também pode provocar aumento de ácido láctico, resistência à insulina, aumento do açúcar no sangue e aumento da gordura no sangue (hiperlipidemia).

Uso em criança

Pode ocorrer uma diminuição dos glóbulos brancos (granulocitopenia), que é mais frequente em crianças. A diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), que pode estar associada à terapêutica com nevirapina, também é mais frequentemente observada em crianças. Tal como com a erupção cutânea, por favor informe o seu médico ou fornecedor de cuidados de saúde de quaisquer efeitos secundários.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor, informe o seu médico, fornecedor de cuidados de saúde ou farmacêutico.

5. COMO ARMAZENAR NEVIRAPINA SUSPENSÃO ORAL

Não conservar acima de 30 °C.

Não utilizar após o prazo de validade impresso na embalagem.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilizar Nevirapina Suspensão Oral após o prazo de validade impresso na garrafa. A data de validade refere-se ao último dia desse mês.

240 ml: Utilizar dentro de 7 meses após a primeira abertura.

100 ml: Utilizar dentro de 3 meses após a primeira abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos através de águas residuais ou resíduos domésticos. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Nevirapina Suspensão Oral 50 mg/5 ml USP

Nevirapina Suspensão Oral contém 50 mg do ingrediente farmacêutico ativo Nevirapina USP (sob a forma de Nevirapina hemi-hidratada) por 5 ml de suspensão.

Os restantes ingredientes são carbopol, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, sorbitol, sacarose, polissorbato 80, propilenoglicol, hidróxido de sódio e água.

Qual o aspeto de Nevirapina Suspensão Oral 50 mg/5 ml USP e conteúdo da embalagem

Nevirapina Suspensão Oral é uma suspensão homogénea branca a esbranquiçada.

Nevirapina Suspensão Oral é comercializada em frascos de 100 ml e 240 ml.

Informar efeitos secundários

Para qualquer informação sobre este produto, por favor, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

“Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: pharmacovigilance@aurobindo.com