

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina (na forma anidra).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 318 mg de lactose (na forma de monohidrato)

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, ovais e biconvexos. Um lado é gravado com o código “54 193” com um espaço a dividir o “54” do “193”. O lado oposto é gravado com o símbolo da companhia. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Viramune é indicado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com o VIH-1 (ver secção 4.2).

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

4.2 Posologia e modo de administração

Viramune deve ser administrado por médicos que tenham experiência no tratamento de infeções por VIH.

Posologia

Doentes com 16 ou mais anos de idade

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

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

Considerações sobre o manuseamento da dose

Os doentes com erupção cutânea durante o período de 14 dias de indução com 200 mg/dia não devem ser submetidos a aumento da dose de Viramune enquanto a erupção cutânea não tiver desaparecido. A

erupção cutânea isolada deverá ser objeto de monitorização cuidadosa (ver secção 4.4). A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de subexposição e resistência.

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Na sequência do esquema posológico acima descrito, os comprimidos de Viramune 200 mg são apropriados para crianças maiores, em particular adolescentes, com menos de 16 anos que pesem 50 kg ou mais ou cuja área de superfície corporal seja superior a 1,25 m² de acordo com a fórmula de Mosteller. Para as crianças neste grupo etário com menos de 50 kg ou cuja área de superfície corporal seja inferior a 1,25 m², encontra-se disponível uma suspensão oral, a qual poderá ser doseada de acordo com o peso corporal ou com a área de superfície corporal (Ver Resumo das Características do Medicamento da suspensão oral de Viramune).

Crianças com idade inferior a 3 anos

Para doentes com idade inferior a 3 anos e para todas as restantes faixas etárias, encontra-se disponível a suspensão oral de libertação imediata (Ver o respetivo Resumo das Características do Medicamento)

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Readministração a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por erupção cutânea grave, erupção cutânea com sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica associada à nevirapina.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou quando num pré-tratamento os níveis de AST ou ALT tenham sido superiores a 5 vezes o limite superior do normal (> 5 LSN) até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados (< 5 LSN).

Readministração a doentes que tenham apresentado níveis de AST ou ALT superiores a 5 vezes o limite superior do normal (5 LSN) durante a terapêutica com nevirapina, e uma recorrência das alterações da função hepática com a readministração de nevirapina (ver secção 4.4).

Administração simultânea de preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*), dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos da nevirapina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

As primeiras 18 semanas de terapêutica com nevirapina constituem um período crítico que exige uma monitorização cuidadosa dos doentes para excluir a potencial ocorrência de reações cutâneas graves e potencialmente fatais (incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NEP) e de hepatite/insuficiência hepática grave. O risco de reações hepáticas e cutâneas ocorre com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, o risco de qualquer acontecimento hepático continua após este período e a monitorização deve continuar com intervalos frequentes. O género feminino e as contagens de CD4+ elevadas (> 250 células/mm³ em mulheres adultas e > 400 células/mm³ em homens adultos) no início do tratamento com a nevirapina, em doentes não tratados, está associado a um maior risco de reações adversas hepáticas se o doente tiver um ARN VIH-1 plasmático detetável – concentrações ≥ 50 cópias / ml no início da nevirapina. Dado ter sido observada hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, nos estudos controlados e não controlados, essencialmente em doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/ml, a nevirapina não deve ser iniciada em mulheres adultas com contagens de células CD4+ superiores a 250 células/mm³ ou em homens adultos com contagens de células CD4+ superiores a 400 células/mm³ em doentes com ARN VIH-1 presente no plasma, a não ser que o benefício seja superior ao risco. Em alguns casos, a lesão hepática progrediu apesar da descontinuação do tratamento. Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite, reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade, devem descontinuar a nevirapina e procurar uma avaliação médica imediata. A nevirapina não deve ser reiniciada após ocorrência de reações hepáticas graves, cutâneas ou de hipersensibilidade (ver secção 4.3).

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

Os doentes deverão ser instruídos de que a erupção cutânea constitui o sintoma de toxicidade mais relevante da nevirapina. Os doentes deverão ser aconselhados a informar imediatamente o médico caso ocorra qualquer erupção cutânea e evitar atrasos entre os sintomas iniciais e a consulta médica. A maioria das erupções cutâneas associadas com a nevirapina ocorre durante as primeiras 6 semanas após o início do tratamento. Consequentemente, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa dos doentes em caso de aparecimento de erupção cutânea durante este período. Os doentes deverão ser avisados de que o aumento escalonado da dose não se verificará em caso de ocorrência de qualquer erupção cutânea durante o período de indução de duas semanas, até que a erupção cutânea desapareça. A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de exposição insuficiente e resistência.

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

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

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

Reações hepáticas

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

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

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

O sexo feminino e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina em doentes não tratados está associado a um risco aumentado de reações adversas hepáticas. As mulheres apresentam um risco 3 vezes superior, relativamente aos homens, de acontecimentos hepáticos

sintomáticos, frequentemente associados a erupção cutânea (5,8% vs 2,2%), e os doentes não tratados com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 detetáveis e com contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina apresentam um maior risco de acontecimentos hepáticos sintomáticos com a nevirapina. Numa análise retrospectiva, com predominância de doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/ml, as mulheres com contagens de CD4+ > 250 células/mm³ apresentavam um risco 12 vezes superior de reações hepáticas sintomáticas, comparativamente a mulheres com contagens de CD4+ < 250 células/mm³ (11,0% vs 0,9%). Foi observado um risco aumentado em homens com ARN VIH-1 plasmático e contagens de CD4+ > 400 células/mm³ (6,3% vs 1,2% para os homens com contagens de CD4+ < 400 células/mm³). Este aumento de risco para a toxicidade com base no ponto de viragem da contagem de CD4+ não foi detetado em doentes com carga viral plasmática não detetável (i.e. < 50 cópias/ml),

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

Monitorização hepática

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

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

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

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

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

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

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

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

Doença Hepática

A segurança e eficácia do Viramune não foram estabelecidas para doentes com sérios problemas hepáticos subjacentes. Viramune está contraindicado em doentes com grave compromisso da função hepática (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Os resultados farmacocinéticos sugerem que a administração de nevirapina a doentes com disfunção hepática moderada (Child-Pugh B) deve ser feita com precaução. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica de combinação antirretroviral, apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos.

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

Outras advertências

Profilaxia pós-exposição: Foram notificados casos de hepatotoxicidade grave, incluindo compromisso hepático necessitando de transplante em indivíduos não infetados pelo VIH que receberam doses múltiplas de Viramune no contexto de profilaxia pós-exposição (PPE), uma utilização não aprovada. A administração de Viramune não foi avaliada em qualquer estudo específico sobre PPE, especialmente no que diz respeito ao período de duração do tratamento, pelo que é fortemente desencorajada.

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

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

Peso e parâmetros metabólicos:

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e da glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Em estudos clínicos, Viramune foi associado a um aumento do colesterol HDL e a uma melhoria geral da proporção entre colesterol HDL e colesterol total. Contudo, na ausência de estudos específicos, o impacto clínico destes resultados é desconhecido. Adicionalmente, Viramune não demonstrou causar alterações na glucose

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a

procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

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

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

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

Lactose: Os comprimidos de Viramune contêm 636 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Os dados de interação são apresentados como valor da média geométrica, com um intervalo de confiança de 90% (IC 90%), sempre que estes dados estiverem disponíveis. ND = Não Determinável, ↑ = aumentado, ↓ = diminuído, ↔ = Sem efeito

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativamente à administração concomitante |
|---|---|--|
| MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS | | |
| Antirretrovirais | | |
| <i>Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs)</i> | | |
| Didanosina 100-150 mg duas vezes por dia | Didanosina AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21) | Didanosina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Emtricitabina | Emtricitabina não é um inibidor das enzimas CYP 450 humanas. | Emtricitabina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Abacavir | O abacavir não mostrou inibir as iso-formas do citocromo P450 em microsomas de fígado humano. | Abacavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Lamivudina 150 mg, duas vezes por dia | A não alteração da depuração aparente da lamivudina, nem do seu volume de distribuição, sugerem não haver efeito de indução da nevirapina na depuração de lamivudina. | Lamivudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Estavudina 30/40 mg, duas vezes ao dia | Estavudina AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapina: comparativamente com os controlos históricos, os níveis parecem permanecer inalterados | Estavudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Tenofovir 300 mg, uma vez dia | Os níveis plasmáticos de tenofovir permanecem inalterados quando coadministrado com nevirapina. Os níveis plasmáticos de nevirapina não foram alterados pela coadministração de tenofovir. | Tenofovir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Zidovudina 100-200mg, três vezes ao dia</p> | <p>Zidovudina AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudina C_{min} ND Zidovudina C_{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04)</p> <p>Nevirapina: a zidovudina não tem efeito na sua farmacocinética.</p> | <p>Zidovudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p> <p>A granulocitopenia está frequentemente associada com a zidovudina. Por essa razão, os doentes que sejam tratados concomitantemente com nevirapina e zidovudina, e especialmente doentes pediátricos e doentes que sejam tratados com doses mais elevadas de zidovudina ou doentes com baixa reserva de massa óssea, particularmente aqueles com doença VIH avançada, apresentam um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente.</p> |
| <p>Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs)</p> | | |
| <p>Efavirenz 600 mg, uma vez dia</p> | <p>Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C_{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C_{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de efavirenz e Viramune (ver secção 4.4), uma vez que a toxicidade é aditiva e não há benefício em termos de eficácia, comparativamente a cada ITRNN isolado (ver secção 5.1 para os resultados do estudo 2NN).</p> |
| <p>Etravirina</p> | <p>O uso concomitante de etravirina com nevirapina pode causar uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de etravirina e perda do efeito terapêutico da etravirina.</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de Viramune com ITRNNs (ver secção 4.4).</p> |
| <p>Rilpivirina</p> | <p>A interação não foi estudada.</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de Viramune com ITRNNs (ver secção 4.4).</p> |
| <p>Inibidores da protease (IP)</p> | | |
| <p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez dia 400/100 mg, uma vez dia</p> | <p><u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86)</p> <p><u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (comparativamente com 300/100mg sem nevirapina)</p> | <p>Não é recomendado coadministrar atazanavir/ritonavir e Viramune (ver secção 4.4).</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | 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) | |
| Darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia | Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C _{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C _{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) Nevirapina AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapina C _{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapina C _{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37) | Darunavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Fosamprenavir 1400 mg, duas vezes por 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 a administração concomitante de fosamprenavir e Viramune se fosamprenavir não for administrado concomitantemente com ritonavir (ver secção 4.4). |
| Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg, duas vezes por 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) | Fosamprenavir/ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg, duas vezes por dia | Doentes 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) | Em combinação com Viramune é recomendado um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) ou 500/125mg (5 comprimidos com 100/25mg cada) duas vezes por dia com alimentos. Não é necessário ajustar a dose de Viramune quando coadministrado com lopinavir. |
| Lopinavir/ritonavir (solução oral) 300/75 mg/m ² , duas vezes por dia | Doentes pediátricos: 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) | A dose de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 300/75 mg/m ² duas vezes por dia com alimentos, quando administrado concomitantemente com Viramune em crianças, principalmente em doentes com suspeita de uma redução da suscetibilidade a lopinavir/ritonavir. |
| Ritonavir 600 mg, duas vezes por | Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) | Ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |

| | | |
|---|--|---|
| dia | Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapina: A coadministração de ritonavir não conduz a qualquer alteração clinicamente relevante nos níveis plasmáticos de nevirapina. | |
| Saquinavir/ritonavir | Os limitados dados disponíveis com as cápsulas moles de saquinavir potenciado com ritonavir não sugerem qualquer interação clinicamente significativa entre o saquinavir potenciado com ritonavir e a nevirapina. | Saquinavir/ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg, duas vezes por dia | Não foi realizado qualquer estudo específico de interação fármaco-fármaco. Os escassos dados disponíveis, obtidos de um estudo de fase IIa em doentes infetados com VIH demonstraram uma diminuição clinicamente não significativa de 20% da C _{min} do tipranavir. | Tipranavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Inibidores de entrada | | |
| Enfuvirtide | Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o enfuvirtide e a nevirapina, devido à via metabólica. | Enfuvirtide e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Maraviroc 300 mg uma vez dia | Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6-1.55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94-2.52) Comparativamente aos controlos históricos As concentrações de nevirapina não foram analisadas; não é esperado qualquer efeito. | Maraviroc e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Inibidores da integrase | | |
| Elvitegravir/cobicistat | Não foi estudada a interação. O cobicistat, um inibidor do citocromo P450 3A, inibe significativamente as enzimas hepáticas, assim como outras vias metabólicas. Deste modo, a coadministração resultaria provavelmente em níveis plasmáticos alterados de cobicistat e Viramune. | A co administração de Viramune com elvitegravir em combinação com cobicistat não é recomendada (ver secção 4.4) |
| Raltegravir 400 mg, duas vezes por dia | Não existem dados clínicos disponíveis. Não é esperada interação, tendo em conta a via metabólica do raltegravir. | Raltegravir e Viramune podem ser coadministrado sem ajuste de dose. |

| Antibióticos | | |
|---|--|---|
| <p>Clarithromicina 500 mg, duas vezes por dia</p> | <p>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)</p> <p>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)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1.26 Nevirapina C_{min} ↑ 1.28 Nevirapina C_{max} ↑ 1.24 Comparativamente aos controlos históricos.</p> | <p>A exposição à claritromicina diminuiu significativamente e a exposição ao metabolito 14-OH aumentou. Devido à fraca atividade do metabolito ativo da claritromicina contra <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> a atividade total contra o patógeno pode estar alterada. Devem ser consideradas alternativas à claritromicina, tais como a azitromicina. Recomenda-se monitorização para as alterações hepáticas.</p> |
| <p>Rifabutina 150 ou 300 mg uma vez dia</p> | <p>Rifabutina AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutina C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutina C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51)</p> <p>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_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68)</p> <p>Foi notificado um aumento clinicamente não relevante da depuração aparente da nevirapina (em 9%) comparativamente a dados históricos.</p> | <p>Não foram observados efeitos nos parâmetros farmacocinéticos médios da rifabutina e do Viramune. Rifabutina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. No entanto, devido à elevada variabilidade interdoente, poderá ocorrer aumento da exposição à rifabutina em alguns doentes, com aumento do risco de toxicidade da rifabutina. Assim, recomenda-se precaução na administração concomitante.</p> |
| <p>Rifampicina 600 mg uma vez dia</p> | <p>Rifampicina AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0.42 Nevirapina C_{min} ↓ 0.32 Nevirapina C_{max} ↓ 0.50 Comparativamente aos controlos históricos.</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de rifampicina e Viramune (ver secção 4.4). Caso haja necessidade de tratar um doente coinfectado com tuberculose que esteja a fazer um regime com Viramune, deverá, em alternativa, ser considerada a coadministração de rifabutina.</p> |

| Antifúngicos | | |
|---|---|--|
| Fluconazol 200 mg uma vez dia | 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: exposição: ↑100% comparativamente aos dados históricos, em que a nevirapina foi administrada isoladamente. | Devido ao risco de exposição aumentada ao Viramune, recomenda-se precaução caso os medicamentos sejam administrados concomitantemente e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. |
| Itraconazol 200 mg uma vez dia | Itraconazol AUC ↓ 0.39 Itraconazol C _{min} ↓ 0.13 Itraconazol C _{max} ↓ 0.62 Nevirapina: não foram encontradas alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da nevirapina. | Deve ser considerado um aumento da dose do itraconazol quando estes dois fármacos são administrados concomitantemente. |
| Cetoconazol 400 mg uma vez dia | Cetoconazol AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Cetoconazol C _{min} ND Cetoconazol C _{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Nevirapina: níveis plasmáticos: ↑ 1.15-1.28 comparativamente aos controlos históricos. | Não se recomenda a administração concomitante de cetoconazol e Viramune (ver secção 4.4). |
| Antivirais para a Hepatite crónica B e C | | |
| Adefovir | Resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por adefovir (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida. Adefovir não influenciou nenhuma das isoformas CYP comuns conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo humano de medicamentos e é excretado por via renal. Não é esperada interação medicamentosa clinicamente significativa. | Adefovir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Entecavir | O entecavir não é um substrato, um indutor ou inibidor de enzimas do citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de entecavir, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Entecavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose |
| Interferões (interferões alfa 2a peguilado e alfa 2b) | Os interferões não têm efeitos conhecidos sobre CYP 3A4 ou 2B6. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Interferões e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |

| | | |
|--|---|--|
| Ribavirina | Os resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por ribavirina (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida.. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450, e não há evidências de estudos de toxicidade de que a ribavirina induza as enzimas hepáticas. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Ribavirina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Telvivudina | Telvivudina não é um substrato, indutor ou inibidor do sistema enzimático da enzima citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de telvivudina, não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Telvivudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Cimetidina | Cimetidina: não foi verificado nenhum efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos da cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1.07 | Cimetidina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| ANTITROMBÓTICOS | | |
| Varfarina | A interação entre a nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com possibilidade tanto de aumento como de decréscimo do tempo de coagulação quando usados concomitantemente. | É necessária uma monitorização apertada dos níveis de anticoagulação. |
| CONTRACETIVOS | | |
| Acetato de depomedroxiprogesterona (ADMP) 150 mg, cada 3 meses | ADMP AUC ↔ ADMP C_{min} ↔ ADMPC _{max} ↔ Nevirapina AUC ↑1.20 Nevirapina C_{max} ↑ 1.20 | A coadministração de Viramune não alterou os efeitos do ADMP na supressão da ovulação. ADMP e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Etinilestradiol (EE) 0.035 mg | EE AUC ↓ 0.80 (0.67-0.97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0.94 (0.79-1.12) | Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher tratada com Viramune (ver secção 4.4). Não foi analisada a segurança e eficácia de outros contraceptivos hormonais (formas orais ou outras formas de administração), que não o ADMP, |
| Noretindrona (NET) 1.0 mg uma vez dia | NET AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0.84 (0.73-0.97) | |

| | | |
|--|---|--|
| | | para as doses habitualmente utilizadas. |
| ANALGÉSICOS/OPIÓIDES | | |
| Doseamento Individual de Metadona por Doente | Metadona AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0.58 (0.50-0.67) | Os doentes a tomar metadona que iniciem terapêutica com Viramune devem ser monitorizados para o aparecimento de abstinência e a dose de metadona deverá ser devidamente ajustada. |
| PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS | | |
| Hipericão | Os níveis plasmáticos da nevirapina podem ser reduzidos pela administração concomitante de produtos contendo hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Tal deve-se à indução de enzimas de metabolização de medicamentos e/ou de proteínas de transporte pelo hipericão. | Preparações à base de plantas contendo hipericão e Viramune não devem ser coadministrados (ver secção 4.3). Se o doente já se encontrar a tomar hipericão, verificar os níveis de nevirapina e, se possível, os níveis virais, e suspender a administração de hipericão. Os níveis de nevirapina poderão aumentar depois da suspensão de hipericão. A posologia de Viramune poderá necessitar de ser ajustada. O efeito indutor poderá manter-se durante um mínimo de 2 semanas após suspensão da terapêutica com hipericão. |

Outras informações:

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

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

Gravidez

Os dados atualmente disponíveis relativos à mulher grávida não sugerem toxicidade malformativa ou fetal/neonatal. Até ao momento, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Não foi detetada qualquer teratogenicidade nos estudos sobre reprodução realizados na rata e coelha grávidas (ver secção 5.3). Não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Recomenda-se precaução quando a nevirapina é prescrita a mulheres grávidas (ver secção 4.4). Como a hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4+ acima de 250 células/mm³, e com ARN VIH-1 detetável no plasma (50 cópias/ml ou mais), estas precauções devem ser tidas em consideração na decisão terapêutica (ver secção 4.4). Não existe evidência suficiente para comprovar que a ausência de um risco acrescido de toxicidade, observado em mulheres previamente tratadas que iniciam nevirapina com uma carga viral não detetável (menos de 50 cópias /ml de VIH-1 no plasma) e contagem de células CD4+ acima de 250 células / mm³, também se aplique a mulheres grávidas. Todos os estudos aleatorizados relacionados especificamente com este tópico excluíram

mulheres grávidas e nos estudos coorte e meta-análises as mulheres grávidas estavam sub-representadas.

Amamentação

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos específicos acerca da capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que podem sofrer de reações adversas tais como fadiga durante o tratamento com Viramune. Consequentemente, recomenda-se precaução na condução de veículos ou manuseamento de máquinas. Se os doentes sentirem fadiga devem evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou manuseamento de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Resumo das reações adversas em formato tabelar

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

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($> 1/10$); frequentes ($> 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($> 1/1000, < 1/100$); raros ($> 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: granulocitopenia
Pouco frequentes: anemia

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia

Afeções hepatobiliares

Frequentes: hepatite (incluindo hepatotoxicidade grave com perigo de vida) (1,9 %)
Pouco frequentes: icterícia
Raros: hepatite fulminante (que pode ser fatal)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

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

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: artralgia, mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: piréxia, febre

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: testes de função hepática alterados (aumento da alanina aminotransferase; aumento das transaminases; aumento da aspartato aminotransferase; aumento da gama-glutamilttransferase; aumento das enzimas hepáticas; hipertransaminasemia).
Pouco frequentes: diminuição do fósforo sérico, aumento da pressão sanguínea

Descrição de reações adversas específicas

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

A reação anafilática foi identificada através da vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos aleatorizados e controlados. A categoria de frequência foi estimada através de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à nevirapina em estudos clínicos aleatorizados e controlados (n = 2718).

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

Parâmetros metabólicos

Os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4)

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

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

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

Pele e tecidos subcutâneos

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

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

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

Hepatobiliar

As alterações mais frequentes observadas nos testes laboratoriais foram aumentos nas provas da função hepática (PFH), incluindo ALT, AST, γ -GT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Aumentos assintomáticos dos níveis de γ -GT são os mais frequentes. Foram notificados casos de icterícia. Foram notificados casos de hepatite (hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite fulminante fatal) em doentes tratados com nevirapina. O melhor indicador da ocorrência de um efeito hepático grave foi a elevação dos valores basais da função hepática. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico, que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

População pediátrica

Com base na experiência obtida de estudos clínicos com 361 doentes pediátricos, a maioria dos quais a receber tratamento combinado com zidovudina e/ou didanosina, os efeitos adversos mais frequentemente relacionados com a nevirapina foram semelhantes aos observados em adultos. Granulocitopenia foi mais frequentemente observada em crianças. Num estudo clínico aberto (ACTG 180) a granulocitopenia relacionada com o medicamento ocorreu em 5/37 (13,5%) dos doentes. No ACTG 245, um estudo com dupla ocultação controlado por placebo, a frequência da granulocitopenia grave relacionada com o medicamento foi 5/305 (1,6%). Nesta população, registaram-se casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome transitório de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

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

População pediátrica

Foi notificado um caso de sobredosagem massiva acidental num recém nascido. A dose ingerida foi 40 vezes superior à dose recomendada de 2 mg/kg/dia. Foram observadas neutropenia isolada moderada e hiperlactatemia, que desapareceram espontaneamente numa semana sem qualquer complicação clínica. Passado um ano, o desenvolvimento da criança manteve-se normal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico (análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa), código ATC: J05AG01.

Mecanismo de ação

A nevirapina é um ITRNN do VIH-1. A nevirapina é um inibidor não-competitivo da transcriptase reversa do VIH-1, mas não possui um efeito inibidor biologicamente significativo sobre a transcriptase reversa do VIH-2 ou sobre as DNA polimerases eucarióticas α , β , γ ou δ .

Atividade antiviral *in vitro*

A nevirapina apresentou um valor de EC₅₀ mediano (50% da concentração inibitória) de 63 nM contra um painel de isolados VIH-1 do grupo M dos subtipos A, B, C, D, F, G e H, e formas recombinantes circulantes (CRFs) CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF, com replicação em células renais embrionárias humanas 293. Num painel de 2923 isolados clínicos predominantemente de subtipo B do VIH-1, o valor médio de EC₅₀ foi 90 nM. São obtidos valores semelhantes de EC₅₀ quando a atividade antiviral da nevirapina é medida em células mononucleares do sangue periférico, macrófagos derivados de monócitos ou linhagem celular linfoblásticoide. A nevirapina não teve atividade antiviral em cultura celular contra isolados de VIH-1 do grupo O e VIH-2.

A nevirapina em combinação com efavirenz exibiu uma forte atividade antagonista anti-VIH-1 *in vitro* (ver secção 4.5) e foi aditiva ao antagonismo com o inibidor da protease ritonavir e com o inibidor de fusão enfuvirtida. A nevirapina exibiu efeito aditivo à atividade sinérgica anti-VIH-1 em combinação com os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, e tipranavir, e aos ITRNs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A atividade anti-VIH-1 da nevirapina foi antagonizada *in vitro* pelo medicamento anti-VHB adefovir e pelo medicamento anti-VHC ribavirina.

Resistência

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

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

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistência cruzada

Foi observado *in vitro* o rápido aparecimento de estirpes de VIH que apresentam resistência cruzada a ITRNNs. É esperada resistência cruzada ao efavirenz após falência virológica com a nevirapina. Dependendo dos resultados dos testes de resistência, poderá ser utilizado subsequentemente um regime contendo etravirina. A resistência cruzada entre a nevirapina e inibidores da protease do VIH,

inibidores da integrase do VIH e inibidores de entrada do VIH é pouco provável porque os alvos enzimáticos envolvidos são diferentes. Da mesma forma, o potencial de resistência cruzada entre a nevirapina e ITRNs é reduzido porque as moléculas apresentam diferentes locais de ligação na transcriptase reversa.

Resultados clínicos

Viramune foi avaliado tanto em novos doentes, como em doentes pré-tratados.

Estudos em doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo 2NN

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

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

O parâmetro de avaliação primário, falência terapêutica, foi definido como decréscimo inferior a 1 log₁₀ na concentração plasmática de VIH-1 RNA nas primeiras 12 semanas, ou duas medições consecutivas superiores a 50 cópias/ml a partir da semana 24, ou progressão da doença.

A idade média foi de 34 anos, sendo cerca de 64% dos doentes do sexo masculino, a contagem média de células CD4+ foi 170 e 190 células por mm³ nos grupos com Viramune duas vezes ao dia e efavirenz, respetivamente. Não houve diferenças significativas nas características demográficas e basais entre os grupos de tratamento.

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

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

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

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

Estudo 2NN de seguimento de 3 anos

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

Os doentes que participaram no estudo 2NN e que estavam ainda sob seguimento ativo na semana 48, quando o estudo fechou, e a ser tratados na clínica do estudo, foram questionados acerca da

possibilidade de participarem neste estudo. Os parâmetros de avaliação primários (percentagem de doentes com falência terapêutica) e secundários do estudo, assim como a terapêutica de base, foram semelhantes ao estudo 2NN original.

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

Estudos em doentes com exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo NEFA

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

O estudo alocou aleatoriamente 460 adultos que estavam a tomar dois inibidores nucleósidos da transcriptase reversa e pelo menos um IP e cujos níveis plasmáticos de VIH-1 RNA tinham sido inferiores a 200 c/ml durante pelo menos os seis meses prévios, para mudarem do IP para Viramune (155 doentes), efavirenz (156) ou abacavir (149).

O parâmetro de avaliação primário do estudo era morte, progressão até ao aparecimento de síndrome de imunodeficiência, ou aumento dos níveis de VIH-1 RNA para 200 cópias ou mais por mililitro. Aos 12 meses, as estimativas Kaplan-Meier sobre a probabilidade de atingimento do parâmetro de avaliação eram 10% no grupo do Viramune, 6% no grupo do efavirenz e 13% no grupo do abacavir ($p = 0,10$ de acordo com uma análise *intention-to-treat*).

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

Transmissão Perinatal

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

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

População pediátrica

Os resultados da análise às 48 semanas do estudo sul-africano BI 1100.1368 confirmaram que para ambos os grupos de tratamento, 4/7 mg/kg e 150 mg/m², as doses de nevirapina foram bem toleradas e eficazes no tratamento de doentes pediátricos nunca expostos a antirretrovirais. Uma melhoria acentuada da percentagem de células CD4+ foi observada durante a semana 48 para ambos os grupos de tratamento. Adicionalmente, ambos os regimes de tratamento foram eficazes na redução da carga

viral. Neste estudo de 48 semanas não foram observados, em nenhum dos grupos de tratamento, acontecimentos de segurança inesperados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção: A nevirapina é rapidamente absorvida (> 90 %) após a administração oral em voluntários saudáveis e em adultos infetados com VIH-1. A biodisponibilidade absoluta em 12 voluntários saudáveis após administração de dose única, foi de $93 \pm 9\%$ (DP médio) para o comprimido de 50 mg e de $91 \pm 8\%$ para uma solução oral. Obtiveram-se concentrações plasmáticas de pico de $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) 4 horas após uma dose única de 200 mg. Após a administração de doses múltiplas, as concentrações pico da nevirapina parecem aumentar linearmente nos limites posológicos de 200 a 400 mg/dia. Resultados publicados na literatura, relativos a 20 doentes infetados com o VIH, sugerem em estado estacionário uma concentração máxima de $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44), e uma concentração mínima de $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08), com uma AUC de $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5), em doentes a tomar 200 mg de nevirapina duas vezes por dia. Outros resultados publicados vêm confirmar estas conclusões. A eficácia a longo prazo parece ser mais provável em doentes cujos níveis médios de nevirapina sejam superiores a $3,5 \mu\text{g/ml}$.

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

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

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

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

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

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

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

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

Género e idosos

No estudo multinacional 2NN, foi realizado um subestudo farmacocinético numa população de 1077 doentes, incluindo 391 mulheres. Os doentes do sexo feminino evidenciaram uma depuração de nevirapina 13,8 % mais baixa relativamente aos doentes do sexo masculino. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Uma vez que nem o peso corporal nem o Índice de Massa Corporal (IMC) têm influência na depuração da nevirapina, o efeito do sexo não poderá ser explicado pelo tamanho corporal. A farmacocinética da nevirapina nos adultos infetados com VIH-1 não parece sofrer qualquer alteração com a idade (limites 19-68 anos) ou raça (Negra, Hispânica ou Caucasiana). A nevirapina não foi especificamente avaliada em doentes com idade superior a 65 anos.

População pediátrica

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

Dados de farmacocinética em 33 doentes (intervalo de idades 0,77-13,7 anos), no grupo de amostragem intensiva, demonstraram que a depuração da nevirapina aumentava com o aumento da idade, sendo a variação consistente com o aumento da área de superfície corporal. Regimes posológicos de nevirapina de 150 mg/m², duas vezes ao dia (após duas semanas de indução a 150 mg/m², uma vez ao dia) originaram uma média geométrica ou uma média através das concentrações de nevirapina de 4-6 µg/ml (tal como previsto nos dados dos adultos). Adicionalmente, as concentrações de nevirapina observadas foram comparáveis para os dois métodos.

Os dados consolidados dos protocolos 245.356, 366.377 e 403 do Grupo de Ensaio Clínicos Pediátricos na área da Sida (PACTG), permitiram obter uma avaliação dos doentes pediátricos com menos de 3 meses de idade (n = 17) envolvidos nesses estudos PACTG. As concentrações plasmáticas de nevirapina obtidas encontravam-se dentro do intervalo observado para os adultos e para a restante população pediátrica, mas com maiores variações entre doentes, especialmente no segundo mês de vida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, para além dos observados nos estudos clínicos, segundo estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em estudos carcinogénicos, a nevirapina induz tumores hepáticos em ratos e murganhos. Estes achados estão provavelmente relacionados com o facto da nevirapina ser um forte indutor de enzimas hepáticas e não são devidos a um modo de ação genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Lactose (sob a forma de monohidrato)
Povidona K/25
Carboximetilamido sódico
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem para início de tratamento

Cloreto de polivinilo (PVC)/folha de alumínio em unidades “blister” (“blisters” de 7 comprimidos cada). Cada embalagem contém 2 “blisters” (14 comprimidos).

Embalagens para tratamento de manutenção

Cloreto de polivinilo (PVC)/folha de alumínio em unidades “blister” (“blisters” de 10 comprimidos cada). Cada embalagem contém 6 ou 12 “blisters” (60 ou 120 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemanha

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

EU/1/97/055/001 (60 comprimidos)
EU/1/97/055/003 (120 comprimidos)
EU/1/97/055/004 (14 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 5 de fevereiro de 1998
Data da última renovação: 20 de dezembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 50 mg/5 ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da suspensão oral contém 10 mg de nevirapina (na forma de hemihidrato).

Cada frasco contém 2,4 g de nevirapina (na forma de hemihidrato) em 240 ml de Viramune suspensão oral.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de suspensão oral contém 150 mg de sacarose, 162 mg de sorbitol, 1,8 mg de para-hidroxibenzoato de metilo e 0,24 mg de para-hidroxibenzoato de propilo.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão homogénea, branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Viramune é indicado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com o VIH-1 (ver secção 4.2).

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

4.2 Posologia e modo de administração

Viramune deve ser administrado por médicos que tenham experiência no tratamento de infeções por VIH.

Posologia

Doentes com 16 ou mais anos de idade

A dose recomendada de Viramune é de 20 ml (200 mg) de suspensão oral por dia durante os primeiros 14 dias (este período de indução deve ser utilizado, dado ter-se observado que diminuía a frequência de erupção cutânea), seguido de 20 ml (200 mg) de suspensão oral duas vezes por dia, associado com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais.

Viramune também se encontra disponível em comprimidos de 200 mg para doentes com 16 ou mais anos de idade, ou para crianças mais velhas, sobretudo adolescentes, com mais de 50 kg ou cuja área de superfície corporal é superior a 1,25 m².

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

Considerações sobre o manuseamento da dose

Os doentes com erupção cutânea durante o período de 14 dias de indução com 200 mg/dia (4 mg/kg/dia ou 150 mg/m²/dia para doentes pediátricos) não devem ser submetidos a aumento da dose de Viramune enquanto a erupção cutânea não tiver desaparecido. A erupção cutânea isolada deverá ser objeto de monitorização cuidadosa (ver secção 4.4). A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de exposição insuficiente e resistência.

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A dose diária total não deve exceder os 400 mg para qualquer doente. A dose de Viramune, em doentes pediátricos, pode ser determinada por área de superfície corporal (ASC) ou peso corporal, como a seguir se indica:

Por área de superfície corporal utilizando a fórmula de Mosteller, a dose oral recomendada para doentes pediátricos de todas as idades é 150 mg/m², uma vez ao dia, durante duas semanas, seguido de 150 mg/m², duas vezes ao dia, a partir daí.

Cálculo do volume de Viramune suspensão oral (50 mg/5 ml) necessário para tratamento pediátrico com base numa área de superfície corporal de 150 mg/m²:

| Intervalo ASC (m²) | Volume (ml) |
|--------------------------------------|--------------------|
| 0.08-0.25 | 2.5 |
| 0.25-0.42 | 5 |
| 0.42-0.58 | 7.5 |
| 0.58-0.75 | 10 |
| 0.75-0.92 | 12.5 |
| 0.92-1.08 | 15 |
| 1.08-1.25 | 17.5 |
| 1.25+ | 20 |

$$\text{Fórmula de Mosteller: } ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

Por peso, a dose oral recomendada para doentes pediátricos, até 8 anos de idade, é de 4 mg/kg, uma vez ao dia, durante duas semanas, seguido de 7 mg/kg, duas vezes ao dia, a partir daí. Para doentes

com 8 anos ou mais, a dose recomendada é de 4 mg/kg, uma vez ao dia durante duas semanas, seguido de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, a partir daí.

Cálculo do volume de Viramune suspensão oral (50 mg/5 ml) necessário para tratamento pediátrico após período de indução de duas semanas:

| Intervalos de peso (kg) para doentes < 8 anos de idade com base no peso a receberem 7 mg/kg. | Intervalos de peso (kg) para doentes ≥ 8 anos de idade com base no peso a receberem 4 mg/kg. | Volume (ml) |
|--|--|-------------|
| 1,79-5,36 | 3,13-9,38 | 2,5 |
| 5,36-8,93 | 9,38-15,63 | 5 |
| 8,93-12,50 | 15,63-21,88 | 7,5 |
| 12,50-16,07 | 21,88-28,12 | 10 |
| 16,07-19,64 | 28,12-34,37 | 12,5 |
| 19,64-23,21 | 34,37-40,62 | 15 |
| 23,21-26,79 | 40,62-46,88 | 17,5 |
| 26,79+ | 46,88+ | 20 |

Todos os doentes com idade inferior a 16 anos aos quais esteja a ser administrado Viramune suspensão oral, devem ser regularmente pesados ou calculada a sua área de superfície corporal, para determinar se é necessário ajuste da dose.

Modo de administração

É importante que seja administrada toda a dose medida de suspensão oral de Viramune. Isto é facilitado utilizando uma seringa para administração. Se for utilizado um dispositivo de medição alternativo (p. ex., um copo ou uma colher de chá para administrar doses mais elevadas), este deverá ser cuidadosamente enxaguado com água, e a água utilizada para este efeito deverá ser também administrada ao doente. Viramune pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Readministração a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por erupção cutânea grave, erupção cutânea com sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica associada à nevirapina.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou quando num pré-tratamento os níveis de AST ou ALT tenham sido superiores a 5 vezes o limite superior do normal (> 5 LSN) até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados (< 5 LSN).

Readministração a doentes que tenham níveis de AST ou ALT superior a 5 vezes o limite superior do normal (5 LSN) durante a terapêutica com nevirapina, e uma recorrência das alterações da função hepática com a readministração de nevirapina (ver secção 4.4).

Administração simultânea de preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*), dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos da nevirapina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Viramune deve ser usado unicamente com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

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

As primeiras 18 semanas de terapêutica com nevirapina constituem um período crítico que exige uma monitorização cuidadosa dos doentes para excluir a potencial ocorrência de reações cutâneas graves e potencialmente fatais (incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NEP) e de hepatite/insuficiência hepática grave. O risco de reações hepáticas e cutâneas ocorre com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, o risco de qualquer acontecimento hepático continua após este período e a monitorização deve continuar com intervalos frequentes. O género feminino e as contagens de CD4+ elevadas (> 250 células/mm³ em mulheres adultas e > 400 células/mm³ em homens adultos) no início do tratamento com nevirapina, em doentes não tratados, está associado a um maior risco de reações adversas hepáticas se o doente tiver um ARN VIH-1 plasmático detetável – concentrações ≥ 50 cópias/ml no início da nevirapina. Dado ter sido observada hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, nos estudos controlados e não controlados, essencialmente em doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/ml, a nevirapina não deve ser iniciada em mulheres adultas com contagens de células CD4+ superiores a 250 células/mm³ ou em homens adultos com contagens de células CD4+ superiores a 400 células/mm³ em doentes com ARN VIH-1 presente no plasma, a não ser que o benefício seja superior ao risco.

Em alguns casos, a lesão hepática progrediu apesar da descontinuação do tratamento. Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite, reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade, devem descontinuar a nevirapina e procurar uma avaliação médica imediata. A nevirapina não deve ser reiniciada após ocorrência de reações hepáticas graves, cutâneas ou de hipersensibilidade (ver secção 4.3).

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

Identificaram-se alguns fatores de risco para o desenvolvimento de reações cutâneas graves, que incluem o não seguimento da posologia inicial de 200 mg por dia (4 mg/Kg ou 150 mg/m² para doentes pediátricos) durante o período de indução e um atraso longo entre os sintomas iniciais e a consulta médica. As mulheres parecem apresentar um maior risco que os homens para desenvolver erupção cutânea, quer recebam ou não a terapêutica com nevirapina.

Os doentes deverão ser instruídos de que a erupção cutânea constitui o principal sintoma de toxicidade da nevirapina. Os doentes deverão ser aconselhados a informar imediatamente o médico caso ocorra qualquer erupção cutânea e evitar atrasos entre os sintomas iniciais e a consulta médica. A maioria das erupções cutâneas associadas com a nevirapina ocorrem nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento. Consequentemente, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa dos doentes em caso de aparecimento de erupção cutânea durante este período. Os doentes deverão ser avisados de que o aumento escalonado da dose não se verificará em caso de ocorrência de qualquer erupção cutânea durante o período de indução de duas semanas, até que a erupção cutânea desapareça. A posologia de 200 mg por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por um possível risco de exposição insuficiente e resistência. É especialmente importante monitorizar cuidadosamente os doentes pediátricos, particularmente no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento, dado que comparativamente com o adulto é menos provável que estes doentes reparem ou participem reações cutâneas.

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

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

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

Reações hepáticas

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

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

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

O sexo feminino e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina em doentes não tratados está associado a um risco aumentado de reações adversas hepáticas. As mulheres apresentam um risco 3 vezes superior, relativamente aos homens, de acontecimentos hepáticos sintomáticos, frequentemente associados a erupção cutânea (5,8% vs 2,2%), e os doentes com não tratados com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 detetáveis e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina apresentam um maior risco de acontecimentos hepáticos sintomáticos com o nevirapina. Numa análise retrospectiva, com predominância de doentes com carga viral VIH-1

plasmática ≥ 50 cópias/ml, as mulheres com contagens de CD4+ > 250 células/mm³ apresentavam um risco 12 vezes superior de reações hepáticas sintomáticas, comparativamente a mulheres com contagens de CD4+ < 250 células/mm³ (11,0% vs 0,9%). Foi observado um risco aumentado em homens com ARN VIH-1 plasmático e contagens de CD4+ > 400 células/mm³ (6,3% vs 1,2% para os homens com contagens de CD4+ < 400 células/mm³). Este aumento de risco para a toxicidade com base no ponto de viragem da contagem de CD4+ não foi detetado, em doentes com carga viral plasmática não detetável (i.e. < 50 cópias/ml),

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

Monitorização hepática

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

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

Têm sido frequentemente descritos aumentos assintomáticos das enzimas hepáticas, que não constituem necessariamente uma contra-indicação ao uso de nevirapina. Aumentos assintomáticos da γ -GT não constituem uma contra-indicação para prosseguir com a terapêutica.

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

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

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

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

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

Doença Hepática

A segurança e eficácia do Viramune não foram estabelecidas para doentes com sérios problemas hepáticos subjacentes. Viramune está contra-indicado em doentes com grave compromisso da função hepática (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Os resultados farmacocinéticos sugerem que a administração de nevirapina a doentes com disfunção hepática moderada (Child-Pugh B) deve ser feita com precaução. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica de combinação antirretroviral, apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos.

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

Outras advertências

Profilaxia pós-exposição: Foram notificados casos de hepatotoxicidade grave, incluindo compromisso hepático necessitando de transplante em indivíduos não infetados pelo VIH que receberam doses múltiplas de Viramune no contexto de profilaxia pós-exposição (PPE), uma utilização não aprovada. A administração de Viramune não foi avaliada em qualquer estudo específico sobre PPE, especialmente no que diz respeito ao período de duração do tratamento, pelo que é fortemente desencorajada.

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

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

Peso e parâmetros metabólicos:

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e da glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Em estudos clínicos, Viramune foi associado a um aumento do colesterol HDL e a uma melhoria geral da proporção entre colesterol HDL e colesterol total. Contudo, na ausência de estudos específicos, o impacto clínico destes resultados é desconhecido. Adicionalmente, Viramune não demonstrou causar alterações na glucose.

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

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

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

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

Hipersensibilidade

Sacarose: A suspensão oral de Viramune contém 150 mg de sacarose por ml. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Sorbitol: A suspensão oral de Viramune contém 162 mg de sorbitol por ml. Aos/Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar/não lhes deve ser administrado este medicamento.

Para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo: A suspensão oral de Viramune contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo, que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Os dados de interação são apresentados como valor da média geométrica, com um intervalo de confiança de 90% (IC 90%), sempre que estes dados estiverem disponíveis. ND = Não Determinável, ↑ = aumentado, ↓ = diminuído, ↔ = Sem efeito

| Medicamentos por | Interação | Recomendações relativamente à |
|-------------------------|------------------|--------------------------------------|
|-------------------------|------------------|--------------------------------------|

| áreas terapêuticas | | administração concomitante |
|---|---|--|
| MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS | | |
| Antirretrovirais | | |
| Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs) | | |
| Didanosina 100-150 mg duas vezes por dia | Didanosina AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21) | Didanosina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Emtricitabina | Emtricitabina não é um inibidor das enzimas CYP 450 humanas. | Emtricitabina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Abacavir | O abacavir não mostrou inibir as iso-formas do citocromo P450 em microsomas de fígado humano. | Abacavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Lamivudina 150 mg, duas vezes por dia | A não alteração da depuração aparente da lamivudina, nem do seu volume de distribuição, sugerem não haver efeito de indução da nevirapina na depuração de lamivudina. | Lamivudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Estavudina 30/40 mg, duas vezes ao dia | Estavudina AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapina: comparativamente com os controlos históricos, os níveis parecem permanecer inalterados | Estavudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Tenofovir 300 mg, uma vez dia | Os níveis plasmáticos de tenofovir permanecem inalterados quando coadministrado com nevirapina. Os níveis plasmáticos de nevirapina não foram alterados pela coadministração de tenofovir. | Tenofovir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Zidovudina 100-200mg, três vezes ao dia | Zidovudina AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapina: a zidovudina não tem efeito na sua farmacocinética. | Zidovudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. A granulocitopenia está frequentemente associada com a zidovudina. Por essa razão, os doentes que sejam tratados concomitantemente com nevirapina e zidovudina, e especialmente doentes pediátricos e doentes que sejam tratados com doses mais elevadas de zidovudina ou doentes com baixa reserva de massa óssea, particularmente aqueles com doença VIH avançada, apresentam um risco aumentado de |

| | | |
|---|---|---|
| | | granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente. |
| Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs) | | |
| Efavirenz 600 mg, uma vez dia | Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C _{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C _{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01) | Não se recomenda a administração concomitante de efavirenz e Viramune (ver secção 4.4), uma vez que a toxicidade é aditiva e não há benefício em termos de eficácia, comparativamente a cada ITRNN isolado (ver secção 5.1 para resultados do estudo 2NN).. |
| Etravirina | O uso concomitante de etravirina com nevirapina pode causar uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de etravirina e perda do efeito terapêutico da etravirina. | Não se recomenda a administração concomitante de Viramune com ITRNNs (ver secção 4.4). |
| Rilpivirina | A interação não foi estudada. | Não se recomenda a administração concomitante de Viramune com ITRNNs (ver secção 4.4). |
| Inibidores da protease (IP) | | |
| <u>Atazanavir/ritonavir</u> <u>300/100 mg, uma vez dia</u> <u>400/100 mg, uma vez dia</u> | <u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86) <u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (comparativamente 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 é recomendado coadministrar atazanavir/ritonavir e Viramune (ver secção 4.4). |
| Darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia | Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C _{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C _{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) Nevirapina AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) | Darunavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |

| | | |
|--|--|--|
| | Nevirapina C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapina C_{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37) | |
| Fosamprenavir 1400 mg, duas vezes por 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 a administração concomitante de fosamprenavir e Viramune se fosamprenavir não for administrado concomitantemente com ritonavir (ver secção 4.4). |
| Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg, duas vezes por 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) | Fosamprenavir/ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg, duas vezes por dia | <u>Doentes adultos:</u> 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) | Em combinação com Viramune é recomendado um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) ou 500/125mg (5 comprimidos com 100/25mg cada) duas vezes por dia com alimentos. Não é necessário ajustar a dose de Viramune quando coadministrado com lopinavir. |
| Lopinavir/ritonavir (solução oral) 300/75 mg/m ² , duas vezes por dia | <u>Doentes pediátricos:</u> 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) | A dose de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 300/75 mg/m ² duas vezes por dia com alimentos, quando administrado concomitantemente com Viramune em crianças, principalmente em doentes com suspeita de uma redução da suscetibilidade a lopinavir/ritonavir. |
| Ritonavir 600 mg, duas vezes por dia | Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C_{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C_{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapina: A coadministração de ritonavir não conduz a qualquer alteração clinicamente relevante | Ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |

| | | |
|--|---|--|
| | nos níveis plasmáticos de nevirapina. | |
| Saquinavir/ritonavir | Os limitados dados disponíveis com as cápsulas moles de saquinavir potenciado com ritonavir não sugerem qualquer interação clinicamente significativa entre o saquinavir potenciado com ritonavir e a nevirapina. | Saquinavir/ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg, duas vezes por dia | Não foi realizado qualquer estudo específico de interação fármaco-fármaco. Os escassos dados disponíveis, obtidos de um estudo de fase IIa em doentes infetados com VIH demonstraram uma diminuição clinicamente não significativa de 20% da C_{min} do tipranavir. | Tipranavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Inibidores de entrada | | |
| Enfuvirtide | Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o enfuvirtide e a nevirapina, devido à via metabólica. | Enfuvirtide e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Maraviroc 300 mg uma vez dia | Maraviroc AUC \leftrightarrow 1.01 (0.6-1.55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} \leftrightarrow 1.54 (0.94-2.52) comparativamente aos controlos históricos As concentrações de Nevirapina não foram analisadas; não é esperado qualquer efeito. | Maraviroc e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Inibidores da integrase | | |
| Elvitegravir/ cobicistat | Não foi estudada a interação. O cobicistat, um inibidor do citocromo P450 3A, inibe significativamente as enzimas hepáticas, assim como outras vias metabólicas. Deste modo, a coadministração resultaria provavelmente em níveis plasmáticos alterados de cobicistat e Viramune. | A co administração de Viramune com elvitegravir em combinação com cobicistat não é recomendada (ver secção 4.4). |
| Raltegravir 400 mg, duas vezes por dia | Não existem dados clínicos disponíveis. Não é esperada interação, tendo em conta a via metabólica do raltegravir. | Raltegravir e Viramune podem ser coadministrado sem ajuste de dose. |
| Antibióticos | | |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia</p> | <p>Claritromicina AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Claritromicina C_{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Claritromicina C_{max} ↓ 0.77 (0.69-0.86)</p> <p>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)</p> <p>Nevirapina AUC ↑ 1.26 Nevirapina C_{min} ↑ 1.28 Nevirapina C_{max} ↑ 1.24 Comparativamente aos controlos históricos.</p> | <p>A exposição à claritromicina diminuiu significativamente e a exposição ao metabolito 14-OH aumentou. Devido à fraca atividade do metabolito ativo da claritromicina contra <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> a atividade total contra o patógeno pode estar alterada. Devem ser consideradas alternativas à claritromicina, tais como a azitromicina. Recomenda-se monitorização para as alterações hepáticas.</p> |
| <p>Rifabutina 150 ou 300 mg uma vez dia</p> | <p>Rifabutina AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutina C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutina C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51)</p> <p>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_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68)</p> <p>Foi notificado um aumento clinicamente não relevante da depuração aparente da nevirapina (em 9%) comparativamente a dados históricos.</p> | <p>Não foram observados efeitos nos parâmetros farmacocinéticos médios da rifabutina e do Viramune. Rifabutina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. No entanto, devido à elevada variabilidade interdoente, poderá ocorrer aumento da exposição à rifabutina em alguns doentes, com aumento do risco de toxicidade da rifabutina. Assim, recomenda-se precaução na administração concomitante.</p> |
| <p>Rifampicina 600 mg uma vez dia</p> | <p>Rifampicina AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0.42 Nevirapina C_{min} ↓ 0.32 Nevirapina C_{max} ↓ 0.50 Comparativamente aos controlos históricos.</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de rifampicina e Viramune (ver secção 4.4). Caso haja necessidade de tratar um doente coinfectado com tuberculose que esteja a fazer um regime com Viramune, deverá, em alternativa, ser considerada a coadministração de rifabutina.</p> |
| <p>Antifúngicos</p> | | |
| <p>Fluconazol 200 mg uma vez dia</p> | <p>Fluconazol AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01)</p> | <p>Devido ao risco de exposição aumentada ao Viramune, recomenda-se precaução caso os</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>Fluconazol $C_{min} \leftrightarrow 0.93$ (0.86-1.01) Fluconazol $C_{max} \leftrightarrow 0.92$ (0.85-0.99)</p> <p>Nevirapina: exposição: $\uparrow 100\%$ comparativamente aos dados históricos, em que a nevirapina foi administrada isoladamente.</p> | <p>medicamentos sejam administrados concomitantemente e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.</p> |
| <p>Itraconazol 200 mg uma vez dia</p> | <p>Itraconazol AUC $\downarrow 0.39$ Itraconazol $C_{min} \downarrow 0.13$ Itraconazol $C_{max} \downarrow 0.62$</p> <p>Nevirapina: não foram encontradas alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da nevirapina.</p> | <p>Deve ser considerado um aumento da dose do itraconazol quando estes dois fármacos são administrados concomitantemente.</p> |
| <p>Cetoconazol 400 mg uma vez dia</p> | <p>Cetoconazol AUC $\downarrow 0.28$ (0.20-0.40) Cetoconazol C_{min} ND Cetoconazol $C_{max} \downarrow 0.56$ (0.42-0.73)</p> <p>Nevirapina: níveis plasmáticos: $\uparrow 1.15-1.28$ comparativamente aos controlos históricos.</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de cetoconazol e Viramune (ver secção 4.4).</p> |
| <p>Antivirais para a Hepatite crónica B e C</p> | | |
| <p>Adefovir</p> | <p>Resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por adefovir (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida.. Adefovir não influenciou nenhuma das isoformas CYP comuns conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo humano de medicamentos e é excretado por via renal. Não é esperada interação medicamentosa clinicamente significativa.</p> | <p>Adefovir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p> |
| <p>Entecavir</p> | <p>O entecavir não é um substrato, um indutor ou inibidor de enzimas do citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de entecavir, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa.</p> | <p>Entecavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose</p> |
| <p>Interferões (interferões alfa 2a peguilado e alfa 2b)</p> | <p>Os interferões não têm efeitos conhecidos sobre CYP 3A4 ou 2B6. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa</p> | <p>Interferões e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | cl clinicamente significativa. | |
| Ribavirina | Os resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por ribavirina (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450, e não há evidências de estudos de toxicidade de que a ribavirina induza as enzimas hepáticas. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Ribavirina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Telbivudina | Telbivudina não é um substrato, indutor ou inibidor do sistema enzimático da enzima citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de telbivudina, não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Telbivudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Cimetidina | Cimetidina: não foi verificado nenhum efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos da cimetidina. Nevirapina C_{min} ↑ 1.07 | Cimetidina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| ANTITROMBÓTICOS | | |
| Varfarina | A interação entre a nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com possibilidade tanto de aumento como de decréscimo do tempo de coagulação quando usados concomitantemente. | É necessária uma monitorização apertada dos níveis de anticoagulação. |
| CONTRACETIVOS | | |
| Acetato de depomedroxiprogesterona (ADMP) 150 mg, cada 3 meses | ADMP AUC ↔ ADMP C_{min} ↔ ADMP C_{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1.20 Nevirapina C_{max} ↑ 1.20 | A administração concomitante de Viramune não afetou os efeitos do ADMP na supressão da ovulação. ADMP e Viramune podem ser usados concomitantemente sem ajuste de dose. |
| Etinilestradiol (EE) 0.035 mg | EE AUC ↓ 0.80 (0.67-0.97) EE C_{min} ND EE C_{max} ↔ 0.94 (0.79-1.12) | Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher tratada com Viramune (ver secção 4.4). Não foi analisada a segurança e eficácia de outros contraceptivos hormonais (formas orais ou outras formas de administração), que não o ADMP, |
| Noretindrona (NET) 1.0 mg uma vez dia | NET AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C_{min} ND NET C_{max} ↓ 0.84 (0.73-0.97) | |

| | | |
|--|---|--|
| | | para as doses habitualmente utilizadas. |
| ANALGÉSICOS/OPIÓIDES | | |
| Doseamento Individual de Metadona por Doente | Metadona AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0.58 (0.50-0.67) | Os doentes a tomar metadona que iniciem terapêutica com Viramune devem ser monitorizados para o aparecimento de abstinência e a dose de metadona deverá ser devidamente ajustada. |
| PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS | | |
| Hipericão | Os níveis plasmáticos da nevirapina podem ser reduzidos pela administração concomitante de produtos contendo hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Tal deve-se à indução de enzimas de metabolização de medicamentos e/ou de proteínas de transporte pelo hipericão. | Preparações à base de plantas contendo hipericão e Viramune não devem ser coadministrados (ver secção 4.3). Se o doente já se encontrar a tomar hipericão, verificar os níveis de nevirapina e, se possível, os níveis virais, e suspender a administração de hipericão. Os níveis de nevirapina poderão aumentar depois da suspensão de hipericão. A posologia de Viramune poderá necessitar de ser ajustada. O efeito indutor poderá manter-se durante um mínimo de 2 semanas após suspensão da terapêutica com hipericão. |

Outras informações:

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

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

Gravidez

Os dados atualmente disponíveis relativos à mulher grávida não sugerem toxicidade malformativa ou fetal/neonatal. Até ao momento não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Não foi detetada qualquer teratogenicidade nos estudos sobre reprodução realizados na rata e coelha grávidas (ver secção 5.3). Não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Recomenda-se precaução quando a nevirapina é prescrita a mulheres grávidas (ver secção 4.4). Como a hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4+ acima de 250 células/mm³ e com ARN VIH-1 detetável no plasma (50 cópias/ml ou mais), estas precauções devem ser tidas em consideração na decisão terapêutica (ver secção 4.4). Não existe evidência suficiente para comprovar que a ausência de um risco acrescido de toxicidade, observado em mulheres previamente tratadas que iniciam nevirapina com uma carga viral não detetável (menos de 50 cópias /ml de VIH-1 no plasma) e contagem de células CD4+ acima de 250 células / mm³, também se aplique a mulheres

grávidas. Todos os estudos aleatorizados relacionados especificamente com este tópico excluíram mulheres grávidas e nos estudos coorte e meta-análises as mulheres grávidas estavam sub-representadas.

Amamentação

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos específicos acerca da capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que podem sofrer de reações adversas tais como fadiga durante o tratamento com Viramune. Consequentemente, recomenda-se precaução na condução de veículos ou manuseamento de máquinas. Se os doentes sentirem fadiga devem evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou manuseamento de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Resumo das reações adversas em formato tabelar

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

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100); raros (> 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: granulocitopenia
Pouco frequentes: anemia

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia

Afeções hepatobiliares

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

Pouco frequentes: icterícia

Raros: hepatite fulminante (que pode ser fatal)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Muito frequentes: erupção cutânea (12,5 %)

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

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: artralgia, mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: piréxia, fadiga

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: testes de função hepática alterados (aumento da alanina aminotransferase; aumento das transaminases; aumento da aspartato aminotransferase; aumento da gama-glutamilttransferase; aumento das enzimas hepáticas; hipertransaminasemia).

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

Descrição de reações adversas específicas

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

A reação anafilática, foi identificada através da vigilância pós-comercialização mas não foi observada em estudos clínicos aleatorizados e controlados. A categoria de frequência foi estimada através de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à nevirapina em estudos clínicos aleatorizados e controlados (n = 2718).

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

Parâmetros metabólicos

Os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4)

Os seguintes eventos têm também sido notificados quando a nevirapina é utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais: pancreatite, neuropatia periférica e trombocitopenia. Estes eventos estão normalmente associados a outros agentes antirretrovirais e podem ser esperados quando a nevirapina é utilizado em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estes eventos sejam consequentes do tratamento com nevirapina. Raramente, têm sido notificadas síndromes de compromisso hepato-renal.

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

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

Pele e tecidos subcutâneos

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

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

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

Hepatobiliar

As alterações mais frequentes observadas nos testes laboratoriais foram elevações nas provas da função hepática (PFH), incluindo ALT, AST, γ -GT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Aumentos assintomáticos dos níveis de γ -GT são os mais frequentes. Foram notificados casos de icterícia. Foram notificados casos de hepatite (hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite fulminante fatal) em doentes tratados com nevirapina. O melhor indicador da ocorrência de um efeito hepático grave foi a elevação dos valores basais da função hepática. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico, que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

População pediátrica

Com base na experiência obtida de estudos clínicos com 361 doentes pediátricos, a maioria dos quais a receber tratamento combinado com zidovudina e/ou didanosina, os efeitos adversos mais frequentemente relacionados com a nevirapina foram semelhantes aos observados em adultos. Granulocitopenia que foi mais frequentemente observada em crianças. Num estudo clínico aberto (ACTG 180) a granulocitopenia relacionada com o medicamento ocorreu em 5/37 (13,5%) dos doentes. No ACTG 245, um estudo com dupla ocultação controlado por placebo, a frequência da granulocitopenia grave relacionada com o medicamento foi 5/305 (1,6%). Nesta população, registaram-se casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome transitório de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer antídoto conhecido para a sobredosagem com nevirapina. Foram notificados casos de sobredosagem com Viramune com doses de 800 a 6000 mg por dia até 15 dias. Os doentes tiveram experiências de edema, eritema nodoso, fadiga, febre, cefaleias, insónia, náuseas, infiltrados

pulmonares, erupção cutânea, vertigens, vômitos, aumento das transaminases e perda de peso. Todos estes efeitos diminuíram após a interrupção de nevirapina.

População pediátrica

Foi notificado um caso de sobredosagem massiva acidental num recém nascido. A dose ingerida foi 40 vezes superior à dose recomendada de 2 mg/kg/dia. Foram observadas neutropenia isolada moderada e hiperlactatemia, que desapareceram espontaneamente numa semana sem qualquer complicação clínica. Passado um ano o desenvolvimento da criança manteve-se normal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico (análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa), código ATC: J05AG01.

Mecanismo de ação

A nevirapina é um ITRNN do VIH-1. A nevirapina é um inibidor não-competitivo da transcriptase reversa do VIH-1, mas não possui um efeito inibidor biologicamente significativo sobre a transcriptase reversa do VIH-2 ou sobre as DNA polimerases eucarióticas α , β , γ ou δ .

Atividade antiviral in vitro

A nevirapina apresentou um valor de EC₅₀ mediano (50% da concentração inibitória) de 63 nM contra um painel de isolados VIH-1 do grupo M dos subtipos A, B, C, D, F, G e H, e formas recombinantes circulantes (CRFs) CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF, com replicação em células renais embrionárias humanas 293. Num painel de 2923 isolados clínicos predominantemente de subtipo B do VIH-1, o valor médio de EC₅₀ foi 90nM. São obtidos valores semelhantes de EC₅₀ quando a atividade antiviral da nevirapina é medida em células mononucleares do sangue periférico, macrófagos derivados de monócitos ou linhagem celular linfoblásticoide. A nevirapina não teve atividade antiviral em cultura celular contra isolados de VIH-1 do grupo O e VIH-2.

A nevirapina em combinação com efavirenz exibiu uma forte atividade antagonista anti-VIH-1 *in vitro* (ver secção 4.5) e foi aditiva ao antagonismo com o inibidor da protease ritonavir e com o inibidor de fusão enfuvirtida. A nevirapina exibiu efeito aditivo à atividade sinérgica anti-VIH-1 em combinação com os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, e aos ITRNs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A atividade anti-VIH-1 da nevirapina foi antagonizada *in vitro* pelo medicamento anti-VHB adefovir e pelo medicamento anti-VHC ribavirina.

Resistência

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

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

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L e M230L.

Resistência cruzada

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

Resultados clínicos

Viramune foi avaliado tanto em novos doentes como em doentes pré-tratados.

Estudos em doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo 2NN

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

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

O parâmetro de avaliação primário, falência terapêutica, foi definido como decréscimo inferior a 1 log₁₀ na concentração plasmática de VIH-1 RNA nas primeiras 12 semanas, ou duas medições consecutivas superiores a 50 cópias/ml a partir da semana 24, ou progressão da doença.

A idade média foi de 34 anos, sendo cerca de 64% dos doentes do sexo masculino, a contagem média de células CD4+ foi 170 e 190 células por mm³ nos grupos com Viramune duas vezes ao dia e efavirenz, respetivamente. Não houve diferenças significativas nas características demográficas e basais entre os grupos de tratamento.

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

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

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

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

Estudo 2NN de seguimento de 3 anos

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

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

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

Estudos em doentes com exposição prévia a tratamento antirretroviral

Estudo NEFA

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

O estudo alocou aleatoriamente 460 adultos que estavam a tomar dois inibidores nucleósidos da transcriptase reversa e pelo menos um IP e cujos níveis plasmáticos de VIH-1 RNA tinham sido inferiores a 200 c/ml durante pelo menos os seis meses prévios, para mudarem do IP para Viramune (155 doentes), efavirenz (156) ou abacavir (149).

O parâmetro de avaliação primário do estudo era morte, progressão até ao aparecimento de síndrome de imunodeficiência, ou aumento dos níveis de VIH-1 RNA para 200 cópias ou mais por mililitro. Aos 12 meses, as estimativas Kaplan-Meier sobre a probabilidade de atingimento do parâmetro de avaliação eram 10% no grupo do Viramune, 6% no grupo do efavirenz e 13% no grupo do abacavir ($p = 0,10$ de acordo com uma análise *intention-to-treat*).

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

Transmissão Perinatal

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

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

População pediátrica

Os resultados da análise às 48 semanas do estudo sul-africano BI 1100.1368 confirmaram que para ambos os grupos de tratamento, 4/7 mg/kg e 150 mg/m², as doses de nevirapina foram bem toleradas e eficazes no tratamento de doentes pediátricos nunca expostos a antirretrovirais. Uma melhoria acentuada da percentagem de células CD4⁺ foi observada durante a semana 48 para ambos os grupos de tratamento. Adicionalmente, ambos os regimes de tratamento foram eficazes na redução da carga viral. Neste estudo de 48 semanas não foram observados, em nenhum dos grupos de tratamento, acontecimentos de segurança inesperados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção: A nevirapina é rapidamente absorvida (> 90%) após a administração oral em voluntários saudáveis e em adultos infetados com VIH-1. A biodisponibilidade absoluta em 12 voluntários saudáveis após administração de dose única, foi de $93 \pm 9\%$ (DP médio) para o comprimido de 50 mg e de $91 \pm 8\%$ para uma solução oral. Obtiveram-se concentrações plasmáticas de pico de $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) 4 horas após uma dose única de 200 mg. Após a administração de doses múltiplas, as concentrações pico da nevirapina parecem aumentar linearmente nos limites posológicos de 200 a 400 mg/dia. Resultados publicados na literatura, relativos a 20 doentes infetados com o VIH, sugerem em estado estacionário uma concentração máxima de $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44), e uma concentração mínima de $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08), com uma AUC de $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5), em doentes a tomar 200 mg de nevirapina duas vezes por dia. Outros resultados publicados vêm confirmar estas conclusões. A eficácia a longo prazo parece ser mais provável em doentes cujos níveis médios de nevirapina sejam superiores a $3,5 \mu\text{g/ml}$.

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

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

A nevirapina demonstrou ser um indutor das enzimas metabólicas do citocromo P450 hepático. A farmacocinética da autoindução é caracterizada por um aumento de cerca de 1,5 a 2 vezes na

depuração oral aparente da nevirapina, à medida que o tratamento evolui de uma dose única para duas a quatro semanas de administração de 200-400 mg/dia. A autoindução produz ainda uma redução correspondente na fase terminal da semivida da nevirapina presente no plasma, de aproximadamente 45 horas (dose única) para aproximadamente 25-30 horas após administração múltipla com 200-400 mg/dia.

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

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

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

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

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

Género e idosos

No estudo multinacional 2NN, foi realizado um subestudo farmacocinético numa população de 1077 doentes, incluindo 391 mulheres. Os doentes do sexo feminino evidenciaram uma depuração de nevirapina 13,8 % mais baixa relativamente aos doentes do sexo masculino. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Uma vez que nem o peso corporal nem o Índice de Massa Corporal (IMC) têm influência na depuração da nevirapina, o efeito do sexo não poderá ser explicado pelo tamanho corporal. A farmacocinética da nevirapina nos adultos infetados com VIH-1 não parece sofrer qualquer alteração com a idade (limites 19-68 anos) ou raça (Negra, Hispânica ou Caucasiana). A nevirapina não foi especificamente avaliada em doentes com idade superior a 65 anos.

População pediátrica

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

Dados de farmacocinética em 33 doentes (intervalo de idades 0,77-13,7 anos), no grupo de amostragem intensiva, demonstraram que a depuração da nevirapina aumentava com o aumento da idade, sendo a variação consistente com o aumento da área de superfície corporal. Regimes posológicos de nevirapina de 150 mg/m², duas vezes ao dia (após duas semanas de indução a 150 mg/m², uma vez ao dia) originaram uma média geométrica ou uma média através das concentrações de nevirapina de 4-6 µg/ml (tal como previsto nos dados dos adultos). Adicionalmente, as concentrações de nevirapina observadas foram comparáveis para os dois métodos.

Os dados consolidados dos protocolos 245.356, 366.377 e 403 do Grupo de Ensaios Clínicos Pediátricos na área da Sida (PACTG), permitiram obter uma avaliação dos doentes pediátricos com menos de 3 meses de idade (n = 17) envolvidos nesses estudos PACTG. As concentrações plasmáticas de nevirapina obtidas encontravam-se dentro do intervalo observado para os adultos e para a restante população pediátrica, mas com maiores variações entre doentes, especialmente no segundo mês de vida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, para além dos observados nos estudos clínicos, segundo estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em estudos carcinogénicos, a nevirapina induz tumores hepáticos em ratos e murganhos. Estes achados estão provavelmente relacionados com o facto da nevirapina ser um forte indutor de enzimas hepáticas e não por um modo de ação genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbómero
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Sorbitol
Sacarose,
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio (para ajustamento do pH)
Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos
O medicamento deve ser utilizado dentro dos 6 meses após abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) branco com um fecho em duas partes resistente à abertura por crianças (invólucro exterior de polietileno branco, invólucro interior de polipropileno) com um revestimento de polietileno. Cada frasco contém 240 ml de suspensão oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para administração:

A suspensão oral de Viramune deverá ser suavemente agitada antes da administração. As doses requeridas devem ser medidas utilizando uma seringa para administração. A suspensão oral de Viramune deve ser utilizada em 6 meses após abertura do frasco.

Eliminação:

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemanha

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

EU/1/97/055/002

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

Data da primeira autorização: 5 de fevereiro de 1998

Data da última renovação: 20 de dezembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de liberação prolongada contém 400 mg de nevirapina (na forma anidra).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de liberação prolongada contém 400 mg de lactose (sob a forma de monohidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de liberação prolongada.

Comprimidos de liberação prolongada amarelos, redondos e biconvexos. Os comprimidos de liberação prolongada têm aproximadamente $9,3 \times 19,1$ mm de diâmetro, num dos lados são gravados com “V04” e no lado oposto são gravados com o símbolo da empresa. O comprimido de liberação prolongada não deve ser dividido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Viramune é indicado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças, com idade igual ou superior a 3 anos e que consigam engolir comprimidos, infetados com o VIH-1 (ver secção 4.2).

Os comprimidos de liberação prolongada não são adequados para os primeiros 14 dias do período de indução nos doentes a iniciar a nevirapina. Outras formulações de nevirapina, tais como os comprimidos de liberação imediata ou a solução oral, devem ser utilizadas (ver secção 4.2).

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

4.2 Posologia e modo de administração

Viramune deve ser administrado por médicos que tenham experiência no tratamento de infeções por VIH.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Viramune para doentes a iniciarem terapêutica com nevirapina é um comprimido de liberação imediata de 200 mg uma vez ao dia durante os primeiros 14 dias (este período de indução deve ser utilizado porque provou diminuir a frequência de erupção cutânea) seguidos de um comprimido de liberação prolongada de 400 mg uma vez ao dia, em combinação com, pelo menos, dois outros agentes antiretrovirais.

Doentes em regime de tratamento com Viramune de liberação imediata duas vezes por dia:

Doentes que já estejam num regime de tratamento com Viramune de libertação imediata duas vezes por dia em combinação com outros agentes antiretrovirais podem mudar para Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia em combinação com outros agentes antiretrovirais sem período de indução com Viramune de libertação imediata.

Viramune deve ser combinado com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais. Para a terapêutica administrada concomitantemente, deve ser utilizada a dose recomendada pelos fabricantes.

Se uma dose tiver sido esquecida e ainda não tiverem passado mais de 12 horas após a altura da toma, o doente deve tomar a dose em falta assim que possível. Se já passaram mais de 12 horas, então o doente deve apenas tomar a dose seguinte na hora normal.

População pediátrica

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

De acordo com as recomendações para as doses pediátricas Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada também podem ser tomados por crianças, seguindo o plano de dosagem para os adultos, caso

- tenham ≥ 8 anos de idade e pesem 43,8 kg ou mais
- tenham < 8 anos de idade e pesem 25 kg ou mais
- tenham uma área de superfície corporal de $1,17 \text{ m}^2$ ou acima, de acordo com a fórmula de Mosteller

Crianças com menos de 3 anos de idade

A segurança e eficácia de Viramune comprimidos de libertação prolongada não foram estabelecidas em crianças com menos de 3 anos de idade. Não existem dados disponíveis.

Para doentes com menos de 3 anos de idade e para todos os outros grupos etários, de peso e de área de superfície corporal está disponível uma suspensão oral de libertação imediata (ver Resumo das Características do Medicamento respetivo).

Considerações sobre o manuseamento da dose

A dose diária total, a qualquer altura do tratamento, não deve exceder os 400 mg para qualquer doente. Os doentes devem ser avisados sobre a necessidade de tomar Viramune todos os dias, como prescrito.

Os doentes com erupção cutânea durante o período de 14 dias de indução com 200 mg/dia não devem iniciar tratamento com Viramune comprimidos de libertação prolongada enquanto a erupção cutânea não tiver desaparecido. A erupção cutânea isolada deverá ser objeto de monitorização cuidadosa (ver secção 4.4). O período de indução com Viramune de libertação imediata 200 mg uma vez por dia não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por possível risco de subexposição e resistência.

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

Em doentes adultos com compromisso renal que necessitem de fazer diálise, recomenda-se a administração de uma dose adicional de 200 mg de nevirapina de libertação imediata após cada tratamento de diálise. Doentes com $\text{Clcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ não necessitam de ajuste de dose, ver secção 5.2. Nos doentes pediátricos com compromisso renal que estejam submetidos a diálise, é recomendado que

os doentes recebam, após cada tratamento de diálise, uma dose adicional de Viramune suspensão oral ou comprimidos de libertação imediata, representando 50% da dose diária recomendada de Viramune suspensão oral ou comprimidos de libertação imediata, o que ajudará a compensar os efeitos da diálise na depuração da nevirapina. Viramune comprimidos de libertação prolongada não foi estudado em doentes com compromisso renal, devendo ser utilizado o Viramune de libertação imediata.

Compromisso hepático

A nevirapina não deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Viramune comprimidos de libertação prolongada não foi estudado em doentes com compromisso hepático, devendo ser utilizado o Viramune de libertação imediata.

Modo de administração

Os comprimidos de libertação prolongada devem ser tomados com líquido e não devem ser partidos ou mastigados. Viramune pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Readministração em doentes que necessitaram de suspensão definitiva por erupção cutânea grave, erupção cutânea com sintomas constitucionais, reações de hipersensibilidade ou hepatite clínica associada à nevirapina.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou quando num pré-tratamento os níveis de AST ou ALT tenham sido superiores a 5 vezes o limite superior do normal (> 5 LSN) até os valores basais de AST/ALT estarem estabilizados (< 5 LSN).

Readministração em doentes que tenham níveis de AST ou ALT > 5 LSN durante a terapêutica com nevirapina, e tenham tido recorrência das alterações da função hepática com a readministração de nevirapina (ver secção 4.4).

Administração simultânea de preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*), dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos da nevirapina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Viramune deve ser usado unicamente com, pelo menos, dois outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

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

As primeiras 18 semanas de terapêutica com nevirapina constituem um período crítico que exige uma monitorização cuidadosa dos doentes para excluir a potencial ocorrência de reações cutâneas graves e potencialmente fatais (incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NEP) e de hepatite/insuficiência hepática grave. O risco de reações hepáticas e cutâneas ocorre com maior frequência nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, o risco de qualquer acontecimento hepático continua após este período e a monitorização deve continuar com intervalos frequentes. O género feminino e as contagens de CD4+ elevadas (> 250 células/mm³ em mulheres adultas e > 400 células/mm³ em homens adultos) no início do tratamento com nevirapina, em doentes não tratados, está associado a um maior risco de reações adversas hepáticas se o doente tiver um ARN VIH-1 plasmático detetável – concentrações ≥ 50 cópias / ml no início de nevirapina. Dado ter sido observada hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, nos estudos controlados e não controlados,

essencialmente em doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/ml, nevirapina não deve ser iniciado em mulheres adultas com contagens de células CD4+ superiores a 250 células/mm³ ou em homens adultos com contagens de células CD4+ superiores a 400 células/mm³ em doentes com ARN VIH-1 presente no plasma, a não ser que o benefício seja superior ao risco. Em alguns casos, a lesão hepática progrediu apesar da descontinuação do tratamento. Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite, reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade, devem descontinuar a nevirapina e procurar uma avaliação médica imediata. A nevirapina não deve ser reiniciada após ocorrência de reações hepáticas graves, cutâneas ou de hipersensibilidade (ver secção 4.3).

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

Reações cutâneas

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

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

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

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

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

Os doentes deverão ser instruídos de que a erupção cutânea constitui o sintoma de toxicidade mais relevante da nevirapina.

Os doentes deverão ser aconselhados a informar imediatamente o médico caso ocorra qualquer erupção cutânea e evitar atrasos entre os sintomas iniciais e a consulta médica. A maioria das erupções cutâneas associadas com a nevirapina ocorre durante as primeiras 6 semanas após o início do tratamento. Consequentemente, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa dos doentes em caso de aparecimento de erupção cutânea durante este período.

Os doentes deverão ser instruídos de que não deverão iniciar Viramune comprimidos de libertação prolongada até que desapareça qualquer erupção cutânea que tenha ocorrido durante o período de indução de 14 dias com Viramune comprimidos de libertação imediata. A posologia de 200mg por dia de Viramune de libertação imediata não deve continuar por mais de 28 dias, altura em que um tratamento alternativo deve ser considerado por possível risco de exposição insuficiente e resistência.

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

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

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

Reações hepáticas

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

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

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

O género feminino e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina estão associados a um risco aumentado de reações adversas hepáticas em doentes sem exposição prévia a tratamento. Numa análise retrospectiva de ensaios clínicos agrupados com Viramune comprimidos de libertação imediata, as mulheres apresentaram um risco 3 vezes superior, relativamente aos homens, de acontecimentos hepáticos sintomáticos, frequentemente associados a erupção cutânea (5,8% vs 2,2%), e os doentes com não tratados, com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 detetáveis e contagens de CD4+ elevadas no início do tratamento com nevirapina, apresentaram um maior risco de acontecimentos hepáticos sintomáticos com a nevirapina. Predominantemente, em doentes com carga viral VIH-1 plasmática ≥ 50 cópias/ml, as mulheres com contagens de CD4+ > 250 células/mm³ apresentavam um risco 12 vezes superior de reações hepáticas sintomáticas, comparativamente a mulheres com contagens de CD4+ < 250 células/mm³ (11,0% vs 0,9%). Foi observado um risco aumentado em homens com ARN VIH-1 plasmático e contagens de CD4+ > 400 células/mm³ (6,3% vs 1,2% para os homens com contagens de CD4+ < 400 células/mm³). Este aumento de risco para a toxicidade com base no ponto de viragem da contagem de CD4+ não foi detetado, em doentes com carga viral plasmática não detetável (i.e. < 50 cópias/ml),

Os doentes deverão ser informados de que as reações hepáticas constituem um dos aspetos mais relevantes de toxicidade da nevirapina, requerendo uma monitorização cuidadosa no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento. Deverão também ser informados de que, perante a ocorrência de

sintomas sugestivos de hepatite, deverão descontinuar a nevirapina e procurar imediatamente uma avaliação médica, que deverá incluir provas de função hepática.

Monitorização hepática

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

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

Têm sido frequentemente descritos aumentos assintomáticos das enzimas hepáticas, que não constituem necessariamente uma contra-indicação ao uso de nevirapina. Aumentos assintomáticos da γ -GT não constituem uma contra-indicação para prosseguir com a terapêutica.

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

Não há qualquer necessidade de alterar o plano de monitorização dos doentes que se encontram em tratamento com Viramune de libertação imediata duas vezes por dia e mudem para Viramune de libertação prolongada uma vez por dia.

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

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

Caso a AST ou a ALT aumentem para valores > 5 LSN durante o tratamento, deverá proceder-se à suspensão imediata do tratamento com a nevirapina. Caso a AST e a ALT retomem os valores basais e se o doente não apresentar sinais clínicos ou sintomas de hepatite, erupção cutânea, sintomas constitucionais ou outros sintomas sugestivos de disfunção do órgão, poderá ser possível reintroduzir a nevirapina, analisando a situação caso a caso, no regime posológico inicial de Viramune 200 mg de libertação imediata uma vez por dia durante 14 dias, seguido de Viramune 400 mg comprimido de libertação prolongada uma vez por 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, vômitos, icterícia e por resultados laboratoriais (tais como anomalias moderadas ou graves dos testes da função hepática (à exceção da γ -GT), deverá suspender-se definitivamente a administração de nevirapina. Viramune não deve ser readministrado a doentes que necessitaram de suspensão definitiva por hepatite clínica associada à nevirapina.

Doença Hepática

A segurança e eficácia do Viramune não foram estabelecidas para doentes com sérios problemas hepáticos subjacentes. Viramune está contra-indicado em doentes com grave compromisso da função hepática (Child-Pugh C, ver secção 4.3). Os resultados farmacocinéticos sugerem que a administração de nevirapina a doentes com disfunção hepática moderada (Child-Pugh B) deve ser feita com precaução. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica de combinação antirretroviral, apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e

potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar os respectivos Resumos das Características dos Medicamentos.

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

Outras advertências

Profilaxia pós-exposição: Foram notificados casos de hepatotoxicidade grave, incluindo compromisso hepático necessitando de transplante em indivíduos não infetados pelo VIH que receberam doses múltiplas de Viramune no contexto de profilaxia pós-exposição (PPE), uma utilização não aprovada. A administração de Viramune não foi avaliada em qualquer estudo específico sobre PPE, especialmente no que diz respeito ao período de duração do tratamento, pelo que é fortemente desencorajada.

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

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

Peso e parâmetros metabólicos:

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e da glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Em estudos clínicos, Viramune foi associado a um aumento do colesterol HDL e a uma melhoria geral da proporção entre colesterol HDL e colesterol total. Contudo, na ausência de estudos específicos, o impacto clínico destes resultados é desconhecido. Adicionalmente, Viramune não demonstrou causar alterações na glucose.

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

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

instituído o tratamento. Doenças auto-imunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

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

A granulocitopenia é frequentemente associada com a zidovudina. Por isso, os doentes que recebem concomitantemente nevirapina e zidovudina, e especialmente os doentes pediátricos e os doentes que recebem doses de zidovudina mais elevadas ou doentes com baixa reserva de medula óssea, em particular aqueles com doença por VIH avançada, têm um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser rigorosamente monitorizados.

Lactose: Viramune comprimidos de libertação prolongada contém 400 mg de lactose por dose diária máxima recomendada.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Alguns doentes notificaram a ocorrência de resíduos nas fezes que podem ser associados a comprimidos intactos. De acordo com os dados atualmente disponíveis, este facto não demonstrou afetar a resposta terapêutica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados seguintes foram obtidos através do Viramune comprimidos de libertação imediata, mas deverão ser aplicáveis a todas as formas de dosagem.

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 a nevirapina.

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

Os dados de interação são apresentados como valor da média geométrica, com um intervalo de confiança de 90% (IC 90%), sempre que estes dados estiverem disponíveis. ND = Não Determinável, ↑ = aumentado, ↓ = diminuído, ↔ = Sem efeito

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativamente à administração concomitante |
|---|---|--|
| MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS | | |
| Antirretrovirais | | |
| <i>Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs)</i> | | |
| Didanosina 100-150 mg duas vezes por dia | Didanosina AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21) | Didanosina e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Emtricitabina | Emtricitabina não é um inibidor das enzimas CYP 450 humanas. | Emtricitabina e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Abacavir | O abacavir não mostrou inibir as iso-formas do citocromo P450 em microssomas de fígado humano. | Abacavir e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Lamivudina 150 mg, duas vezes por dia | A não alteração da depuração aparente da lamivudina, nem do seu volume de distribuição, sugerem não haver efeito de indução da nevirapina na depuração de lamivudina. | Lamivudina e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Estavudina 30/40 mg, duas vezes ao dia | Estavudina AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Estavudina C _{min} ND Estavudina C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapina: comparativamente com os controlos históricos, os níveis parecem permanecer inalterados | Estavudina e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Tenofovir 300 mg, uma vez dia | Os níveis plasmáticos de tenofovir permanecem inalterados quando coadministrado com nevirapina. Os níveis plasmáticos de nevirapina não foram alterados pela coadministração de tenofovir. | Tenofovir e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Zidovudina 100-200mg, três vezes ao dia | Zidovudina AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudina C _{min} ND Zidovudina C _{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapina: a zidovudina não tem efeito na sua farmacocinética. | Zidovudina e Virmune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. A granulocitopenia é frequentemente associada com a zidovudina. Por isso, os doentes que recebam concomitantemente nevirapina e zidovudina, e especialmente os doentes pediátricos e os doentes que recebam doses de zidovudina mais elevadas ou doentes com baixa |

| | | |
|--|---|---|
| | | reserva de medula óssea, em particular aqueles com doença por VIH avançada, têm um risco aumentado de granulocitopenia. Nestes doentes, os parâmetros hematológicos devem ser rigorosamente monitorizados. |
| Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs) | | |
| Efavirenz 600 mg, uma vez dia | Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C _{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01) | Não se recomenda a administração concomitante de efavirenz e Viramune (ver secção 4.4), uma vez que a toxicidade é aditiva e não há benefício em termos de eficácia, comparativamente a cada ITRNN isolado (ver secção 5.1 das formas de libertação imediata de Viramune, para resultados do estudo 2NN). |
| Etravirina | O uso concomitante de etravirina com nevirapina pode causar uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de etravirina e perda do efeito terapêutico da etravirina. | Não se recomenda a administração concomitante de Viramune com ITRNNs (ver secção 4.4). |
| Rilpivirina | A interação não foi estudada. | Não se recomenda a administração concomitante de Viramune com ITRNNs (ver secção 4.4). |
| Inibidores da protease (IP) | | |
| Atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez dia 400/100 mg, uma vez dia | <u>Atazanavir/r 300/100mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86) <u>Atazanavir/r 400/100mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (comparativamente 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 é recomendado coadministrar atazanavir/ritonavir e Viramune (ver secção 4.4). |
| Darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia | Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C _{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C _{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) | Darunavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |

| | | |
|---|---|---|
| | <p>Nevirapina AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapina C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapina C_{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)</p> | |
| <p>Fosamprenavir 1400 mg, duas vezes por dia</p> | <p>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)</p> <p>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)</p> | <p>Não se recomenda a administração concomitante de fosamprenavir e Viramune se fosamprenavir não for administrado concomitantemente com ritonavir (ver secção 4.4).</p> |
| <p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg, duas vezes por dia</p> | <p>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)</p> <p>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)</p> | <p>Fosamprenavir/ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p> |
| <p>Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg, duas vezes por dia</p> | <p>Doentes 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)</p> | <p>Em combinação com Viramune é recomendado um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas) ou 500/125mg (5 comprimidos com 100/25mg cada) duas vezes por dia com alimentos. Não é necessário ajustar a dose de Viramune quando coadministrado com lopinavir.</p> |
| <p>Lopinavir/ritonavir (solução oral) 300/75 mg/m², duas vezes por dia</p> | <p>Doentes pediátricos: 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)</p> | <p>A dose de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 300/75 mg/m² duas vezes por dia com alimentos, quando administrado concomitantemente com Viramune em crianças, principalmente em doentes com suspeita de uma redução da suscetibilidade a lopinavir/ritonavir.</p> |
| <p>Ritonavir 600 mg, duas vezes por dia</p> | <p>Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C_{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14)</p> | <p>Ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | Ritonavir $C_{max} \leftrightarrow 0.93$ (0.78-1.07) Nevirapina: A coadministração de ritonavir não conduz a qualquer alteração clinicamente relevante nos níveis plasmáticos de nevirapina. | |
| Saquinavir/ritonavir | Os limitados dados disponíveis com as cápsulas moles de saquinavir potenciado com ritonavir não sugerem qualquer interação clinicamente significativa entre o saquinavir potenciado com ritonavir e a nevirapina. | Saquinavir/ritonavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg, duas vezes por dia | Não foi realizado qualquer estudo específico de interação fármaco-fármaco. Os escassos dados disponíveis, obtidos de um estudo de fase IIa em doentes infetados com VIH demonstraram uma diminuição clinicamente não significativa de 20% da C_{min} do tipranavir. | Tipranavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Inibidores de entrada | | |
| Enfuvirtide | Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o enfuvirtide e a nevirapina, devido à via metabólica. | Enfuvirtide e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Maraviroc 300 mg uma vez dia | Maraviroc $AUC \leftrightarrow 1.01$ (0.6-1.55) Maraviroc C_{min} ND Maraviroc $C_{max} \leftrightarrow 1.54$ (0.94-2.52) Comparativamente aos controlos históricos As concentrações de Nevirapina não foram analisadas; não é esperado qualquer efeito. | Maraviroc e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Inibidores da integrase | | |
| Elvitegravir/ cobicistat | Não foi estudada a interação. O cobicistat, um inibidor do citocromo P450 3A, inibe significativamente as enzimas hepáticas, assim como outras vias metabólicas. Deste modo, a coadministração resultaria provavelmente em níveis plasmáticos alterados de cobicistat e Viramune. | A coadministração de Viramune com elvitegravir em combinação com cobicistat não é recomendada (ver secção 4.4) |
| Raltegravir | Não existem dados clínicos | Raltegravir e Viramune podem ser |

| | | |
|---|--|--|
| 400 mg, duas vezes por dia | disponíveis. Não é esperada interação, tendo em conta a via metabólica do raltegravir. | coadministrado sem ajuste de dose. |
| Antibióticos | | |
| Clarithromicina 500 mg, duas vezes por dia | 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 comparativamente aos controlos históricos. | A exposição à claritromicina diminuiu significativamente e a exposição ao metabolito 14-OH aumentou. Devido à fraca atividade do metabolito ativo da claritromicina contra <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> a atividade total contra o patógeno pode estar alterada. Devem ser consideradas alternativas à claritromicina, tais como a azitromicina. Recomenda-se monitorização para as alterações hepáticas. |
| Rifabutina 150 ou 300 mg uma vez dia | Rifabutina AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutina C _{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutina C _{max} ↑ 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 _{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68) Foi notificado um aumento clinicamente não relevante da depuração aparente da nevirapina (em 9%) comparativamente a dados históricos. | Não foram observados efeitos nos parâmetros farmacocinéticos médios da rifabutina e do Viramune. Rifabutina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. No entanto, devido à elevada variabilidade interdoente, poderá ocorrer aumento da exposição à rifabutina em alguns doentes, com aumento do risco de toxicidade da rifabutina. Assim, recomenda-se precaução na administração concomitante. |
| Rifampicina 600 mg uma vez dia | Rifampicina AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicina C _{min} ND Rifampicina C _{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22) Nevirapina AUC ↓ 0.42 Nevirapina C _{min} ↓ 0.32 Nevirapina C _{max} ↓ 0.50 Comparativamente aos controlos | Não se recomenda a administração concomitante de rifampicina e Viramune (ver secção 4.4). Caso haja necessidade de tratar um doente coinfetado com tuberculose que esteja a fazer um regime com Viramune, deverá, em alternativa, ser considerada a coadministração de rifabutina. |

| | | |
|---|--|--|
| | históricos. | |
| Antifúngicos | | |
| Fluconazol 200 mg uma vez dia | 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: exposição: ↑100% comparativamente aos dados históricos, em que a nevirapina foi administrada isoladamente. | Devido ao risco de exposição aumentada ao Viramune, recomenda-se precaução caso os medicamentos sejam administrados concomitantemente e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. |
| Itraconazol 200 mg uma vez dia | Itraconazol AUC ↓ 0.39 Itraconazol C _{min} ↓ 0.13 Itraconazol C _{max} ↓ 0.62 Nevirapina: não foram encontradas alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da nevirapina. | Deve ser considerado um aumento da dose do itraconazol quando estes dois fármacos são administrados concomitantemente. |
| Cetoconazol 400 mg uma vez dia | Cetoconazol AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Cetoconazol C _{min} ND Cetoconazol C _{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Nevirapina: níveis plasmáticos: ↑ 1.15-1.28 comparativamente aos controlos históricos. | Não se recomenda a administração concomitante de cetoconazol e Viramune (ver secção 4.4). |
| Antivirais para a Hepatite crónica B e C | | |
| Adefovir | Resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por adefovir (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida.. Adefovir não influenciou nenhuma das isoformas CYP comuns conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo humano de medicamentos e é excretado por via renal. Não é esperada interação medicamentosa clinicamente significativa. | Adefovir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Entecavir | O entecavir não é um substrato, um indutor ou inibidor de enzimas do citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de entecavir, não se espera nenhuma interação medicamentosa | Entecavir e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose |

| | | |
|--|---|---|
| | cl clinicamente significativa. | |
| Interferões (interferões alfa 2a peguilado e alfa 2b) | Os interferões não têm efeitos conhecidos sobre CYP 3A4 ou 2B6. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Interferões e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Ribavirina | Os resultados de estudos <i>in vitro</i> mostraram um antagonismo fraco de nevirapina por ribavirina (ver secção 5.1), o que ainda não foi confirmado através de ensaios clínicos, não sendo esperada uma eficácia reduzida.. A ribavirina não inibe as enzimas do citocromo P450, e não há evidências de estudos de toxicidade de que a ribavirina induza as enzimas hepáticas. Não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Ribavirina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| Telbivudina | Telbivudina não é um substrato, indutor ou inibidor do sistema enzimático da enzima citocromo P450 (CYP450). Devido à via metabólica de telbivudina, não é esperada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. | Telbivudina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Cimetidina | Cimetidina: não foi verificado nenhum efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos da cimetidina. Nevirapina $C_{min} \uparrow 1.07$ | Cimetidina e Viramune podem ser coadministrados sem ajuste de dose. |
| ANTITROMBÓTICOS | | |
| Varfarina | A interação entre a nevirapina e o agente antitrombótico varfarina é complexa, com possibilidade tanto de aumento como de decréscimo do tempo de coagulação quando usados concomitantemente. | É necessária uma monitorização apertada dos níveis de anticoagulação. |
| CONTRACETIVOS | | |
| Acetato de depomedroxiprogesterona (ADMP) 150 mg, cada 3 meses | ADMP AUC \leftrightarrow ADMP $C_{min} \leftrightarrow$ ADMP $C_{max} \leftrightarrow$ Nevirapina AUC $\uparrow 1.20$ Nevirapina $C_{max} \uparrow 1.20$ | A administração concomitante de Viramune não afetou os efeitos do ADMP na supressão da ovulação. ADMP e Viramune podem ser usados sem ajuste de dose. |
| Etinilestradiol (EE) 0.035 mg | EE AUC $\downarrow 0.80$ (0.67-0.97) EE C_{min} ND EE $C_{max} \leftrightarrow 0.94$ (0.79-1.12) | Os contraceptivos hormonais orais não devem ser utilizados como o único método anticoncepcional na mulher tratada com Viramune (ver |

| | | |
|--|--|--|
| Noretindrona (NET) 1.0 mg uma vez dia | NET AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0.84 (0.73-0.97) | secção 4.4). Não foi analisada a segurança e eficácia de outros contraceptivos hormonais (formas orais ou outras formas de administração), que não o ADMP, para as doses habitualmente utilizadas. |
| ANALGÉSICOS/OPIÓIDES | | |
| Doseamento Individual de Metadona por Doente | Metadona AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0.58 (0.50-0.67) | Os doentes a tomar metadona que iniciem terapêutica com Viramune devem ser monitorizados para o aparecimento de abstinência e a dose de metadona deverá ser devidamente ajustada. |
| PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS | | |
| Hipericão | Os níveis plasmáticos da nevirapina podem ser reduzidos pela administração concomitante de produtos contendo hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Tal deve-se à indução de enzimas de metabolização do medicamento e/ou de proteínas de transporte pelo hipericão. | Preparações à base de plantas contendo hipericão e Viramune não devem ser coadministrados (ver secção 4.3). Se o doente já se encontrar a tomar hipericão, verificar os níveis de nevirapina e, se possível, os níveis virais, e suspender a administração de hipericão. Os níveis de nevirapina poderão aumentar depois da suspensão de hipericão. A posologia de Viramune poderá necessitar de ser ajustada. O efeito indutor poderá manter-se durante um mínimo de 2 semanas após suspensão da terapêutica com hipericão. |

Outras informações:

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

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

Gravidez

Os dados atualmente disponíveis relativos à mulher grávida não sugerem toxicidade malformativa ou fetal/neonatal. Até ao momento não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Não foi detetada qualquer teratogenicidade nos estudos sobre reprodução realizados na rata e coelha grávidas (ver secção 5.3). Não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Recomenda-se precaução quando a nevirapina é prescrita a mulheres grávidas (ver secção 4.4). Como a hepatotoxicidade é mais frequente em mulheres com contagens de células CD4+ acima de 250 células/mm³ e com ARN VIH-1 detetável no plasma (50 cópias/ml ou mais), estas precauções devem

ser tidas em consideração na decisão terapêutica (ver secção 4.4). Não existe evidência suficiente para comprovar que a ausência de um risco acrescido de toxicidade, observado em mulheres previamente tratadas que iniciam nevirapina com uma carga viral não detetável (menos de 50 cópias/ml de VIH-1 no plasma) e contagem de células CD4+ acima de 250 células/mm³, também se aplique a mulheres grávidas. Todos os estudos aleatorizados relacionados especificamente com este tópico excluíram mulheres grávidas e nos estudos coorte e meta-análises as mulheres grávidas estavam sub-representadas.

Amamentação

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos específicos acerca da capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que podem vir a sofrer reações adversas, tais como fadiga, durante o tratamento com a nevirapina. Consequentemente, recomenda-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas. Caso os doentes sintam fadiga devem evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência e relacionadas com a terapêutica com Viramune comprimidos de libertação prolongada, em doentes sem exposição prévia a tratamento (incluindo o período de indução com libertação imediata), no estudo clínico 1100.1486 (VERxVE), foram erupção cutânea, náuseas, testes da função hepática alterados, cefaleias, fadiga, hepatite, dor abdominal, diarreia e pirexia. Não existem reações adversas novas com o Viramune comprimidos de libertação prolongada que não tenham sido previamente identificadas com o Viramune comprimidos de libertação imediata e com a suspensão oral.

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

Resumo das reações adversas em formato tabelar

As seguintes reações adversas foram notificadas e podem ter uma relação causal com a administração de Viramune comprimidos de libertação prolongada. As frequências apresentadas abaixo são baseadas nas taxas de incidência bruta das reações adversas observadas nos grupos de Viramune de libertação imediata (período de indução, tabela 1) e Viramune de libertação prolongada (período de aleatorização/período de manutenção, tabela 2) do estudo clínico 1100.1486 com 1068 doentes expostos ao Viramune, numa base de tenofovir/emtricitabina.

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100); raros (> 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000).

Tabela 1: Período de indução com Viramune de liberação imediata

Doenças do sangue e do sistema linfático

| | |
|------------------|------------------|
| Pouco frequentes | granulocitopenia |
| Raros | anemia |

Doenças do sistema imunitário

| | |
|------------------|--|
| Pouco frequentes | hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, angioedema, urticária), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reação anafilática |
|------------------|--|

Doenças do sistema nervoso

| | |
|------------|-----------|
| Frequentes | cefaleias |
|------------|-----------|

Doenças gastrointestinais

| | |
|------------------|----------------------------------|
| Frequentes | dor abdominal, náuseas, diarreia |
| Pouco frequentes | vômitos |

Afeções hepatobiliares

| | |
|------------------|---|
| Pouco frequentes | icterícia, hepatite fulminante (que pode ser fatal) |
| Raros | hepatite (incluindo hepatotoxicidade grave com perigo de vida) (0,09 %) |

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

| | |
|------------------|---|
| Frequentes | erupção cutânea (6,7 %) |
| Pouco frequentes | síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (que pode ser fatal) (0,2 %), angioedema, urticária |

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

| | |
|------------------|--------------------|
| Pouco frequentes | artralgia, mialgia |
|------------------|--------------------|

Perturbações gerais e alterações no local de administração

| | |
|------------|-----------------|
| Frequentes | fadiga, pirexia |
|------------|-----------------|

Exames complementares de diagnóstico

| | |
|------------------|---|
| Pouco frequentes | testes de função hepática alterados (aumento da alanina aminotransferase; aumento das transaminases; aumento da aspartato aminotransferase; aumento da gama-glutamilttransferase; aumento das enzimas hepáticas; hipertransaminasemia), diminuição do fósforo sanguíneo, aumento da pressão sanguínea |
|------------------|---|

Tabela 2: Período de manutenção com Viramune de liberação prolongada

Doenças do sangue e do sistema linfático

| | |
|------------------|--------------------------|
| Pouco frequentes | anemia, granulocitopenia |
|------------------|--------------------------|

Doenças do sistema imunitário

| | |
|------------------|--|
| Pouco frequentes | hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, angioedema, urticária), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reação anafilática |
|------------------|--|

Doenças do sistema nervoso

| | |
|------------|-----------|
| Frequentes | cefaleias |
|------------|-----------|

Doenças gastrointestinais

| | |
|------------|---|
| Frequentes | dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia |
|------------|---|

Afeções hepatobiliares

| | |
|------------------|--|
| Frequentes | hepatite (incluindo hepatotoxicidade grave com perigo de vida) (1,6 %) |
| Pouco frequentes | icterícia, hepatite fulminante (que pode ser fatal) |

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

| | |
|------------------|---|
| Frequentes | erupção cutânea (5,7 %) |
| Pouco frequentes | síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (que pode ser fatal) (0,6 %), angioedema, urticária |

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

| | |
|------------------|--------------------|
| Pouco frequentes | artralgia, mialgia |
|------------------|--------------------|

Perturbações gerais e alterações no local de administração

| | |
|------------------|---------|
| Frequentes | fadiga |
| Pouco frequentes | pirexia |

Exames complementares de diagnóstico

| | |
|------------|---|
| Frequentes | testes de função hepática alterados (aumento da alanina aminotransferase; aumento das transaminases; aumento da aspartato aminotransferase; aumento da gama-glutamilttransferase; aumento das enzimas hepáticas; hipertransaminasemia), diminuição do fósforo sanguíneo, aumento da pressão sanguínea |
|------------|---|

Descrição de reações adversas específicas

As reações adversas seguintes foram identificadas noutros estudos com a nevirapina ou através da experiência pós-comercialização, mas não foram observadas no estudo clínico 1100.1486, aleatorizado e controlado.

Uma vez que a granulocitopenia, reação com eosinofilia e sintomas sistémicos, reação anafilática, icterícia, hepatite fulminante (potencialmente fatal), urticária, decréscimo do fósforo no sangue e aumento da pressão sanguínea não foram observados durante período de indução com Viramune de libertação imediata, no estudo 1100.1486, a categoria de frequência foi estimada através de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à nevirapina de libertação imediata no período de indução do estudo clínico 1100.1486 aleatorizado e controlado (n = 1068).

Do mesmo modo, como a anemia, granulocitopenia, reação anafilática, icterícia, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (potencialmente fatal), angioedema, decréscimo de fósforo no sangue e aumento da pressão sanguínea não foram observados durante o período de manutenção com Viramune de libertação prolongada, no estudo 1100.1486, a categoria de frequência foi estimada através de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à nevirapina de libertação prolongada no período de manutenção do estudo clínico 1100.1486 aleatorizado e controlado (n = 505).

Parâmetros metabólicos

Os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4)

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

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças auto-imunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite

autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

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

Pele e tecidos subcutâneos

A manifestação de toxicidade clínica mais comum da nevirapina é a erupção cutânea.

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

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

No estudo 1100.1486 (VERxVE) doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral receberam uma dose de indução de Viramune 200 mg de libertação imediata uma vez por dia durante 14 dias (n = 1068) e posteriormente foram aleatorizados para receber Viramune 200 mg de libertação imediata duas vezes por dia ou Viramune 400 mg de libertação prolongada uma vez por dia. Todos os doentes receberam tenofovir + emtricitabina como terapêutica de base. Os dados de segurança incluíram todos os doentes visitados até o último doente visitado ter completado 144 semanas no estudo. Foram também incluídos dados de segurança para visitas de doentes no período aberto após a semana 144 (em que os doentes nos vários grupos de tratamento que completaram 144 semanas, podiam participar). Erupção cutânea grave ou com perigo de vida, considerada relacionada com o tratamento com a nevirapina, ocorreu em 1,1% dos doentes durante o período de indução com Viramune de libertação imediata, e erupção cutânea grave em 1,4% e 0,2% dos doentes dos grupos de Viramune de libertação imediata e Viramune de libertação prolongada, respetivamente, durante o período de aleatorização. Não foram reportados eventos de erupção cutânea com risco de vida (Grau 4) considerados como relacionados com o Viramune, durante o período de aleatorização deste estudo. Foram notificados 6 casos de Síndrome de Stevens-Johnson no estudo, tendo todos, exceto um, ocorrido durante os primeiros 30 dias de tratamento com a nevirapina.

No estudo 1100.1526 (TRANxITION), os doentes em tratamento com Viramune 200 mg de libertação imediata duas vezes por dia, há pelo menos 18 semanas, foram aleatorizados para receber Viramune 400 mg de libertação prolongada uma vez ao dia (n = 295) ou para manter o seu tratamento com Viramune de libertação imediata (n = 148). Neste estudo, não foi observada erupção cutânea de grau 3 ou 4 em nenhum dos grupos de tratamento.

Hepatobiliar

As alterações mais frequentes observadas nos testes laboratoriais foram elevações nas provas da função hepática (PFH), incluindo ALT, AST, γ -GT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Aumentos assintomáticos dos níveis de γ -GT são os mais frequentes. Foram notificados casos de icterícia. Foram notificados casos de hepatite (hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, incluindo hepatite fulminante fatal) em doentes tratados com nevirapina. O melhor indicador da ocorrência de um efeito

hepático grave foi a elevação dos valores basais da função hepática. As primeiras 18 semanas de tratamento constituem um período crítico, que exige monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

No estudo 1100.1486 (VERxVE) doentes sem exposição prévia a tratamento receberam uma dose de indução de Viramune 200 mg de libertação imediata uma vez por dia durante 14 dias e posteriormente foram aleatorizados para receber Viramune 200 mg de libertação imediata duas vezes por dia ou Viramune 400 mg de libertação prolongada uma vez por dia. Todos os doentes receberam tenofovir + emtricitabina como terapêutica de base. Os doentes foram recrutados com contagens de CD4+ < 250 células/mm³, para as mulheres, e CD4+ < 400 células/mm³, para os homens. Neste estudo foram prospectivamente recolhidos dados de potenciais sintomas de acontecimentos hepáticos. Os dados de segurança incluem todas as visitas aos doentes até à data em que o último doente completou a semana de estudo 144. A incidência de acontecimentos hepáticos sintomáticos durante o período de indução com Viramune de libertação imediata foi 0,5%. Após o período de indução, a incidência de acontecimentos hepáticos sintomáticos foi 2,4% no grupo do Viramune de libertação imediata e 1,6% no grupo do Viramune de libertação prolongada. No total, a incidência de acontecimentos hepáticos sintomáticos foi comparável entre homens e mulheres envolvidos no VERxVE.

No estudo 1100.1526 (TRANxITION) não foram observados acontecimentos hepáticos clínicos de grau 3 ou 4 em nenhum dos grupos de tratamento.

População pediátrica

Com base na experiência obtida de estudos clínicos com Viramune comprimidos de libertação imediata e suspensão oral, com 361 doentes pediátricos, a maioria dos quais a receber tratamento combinado com zidovudina e/ou didanosina, os efeitos adversos mais frequentemente relacionados com a nevirapina foram semelhantes aos observados em adultos. Granulocitopenia que foi mais frequentemente observada em crianças. Num estudo clínico aberto (ACTG 180) a granulocitopenia relacionada com o medicamento ocorreu em 5/37 (13,5%) dos doentes. No ACTG 245, um estudo com dupla ocultação controlado por placebo, a frequência da granulocitopenia grave relacionada com o medicamento foi 5/305 (1,6%). Nesta população, registaram-se casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome transitória de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

População pediátrica

Foi notificado um caso de sobredosagem massiva acidental num recém nascido. A dose ingerida foi 40 vezes superior à dose recomendada de 2mg/kg/dia. Foram observadas neutropenia isolada moderada e hiperlactatemia, que desapareceram espontaneamente numa semana sem qualquer complicação clínica. Passado um ano o desenvolvimento da criança manteve-se normal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico (análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa), código ATC: J05AG01.

Mecanismo de ação

A nevirapina é um ITRNN do VIH-1. A nevirapina é um inibidor não-competitivo da transcriptase reversa do VIH-1, mas não possui um efeito inibidor biologicamente significativo sobre a transcriptase reversa do VIH-2 ou sobre as DNA polimerases eucarióticas α , β , γ ou δ .

Atividade antiviral *in vitro*

A nevirapina apresentou um valor de EC₅₀ mediano (50% da concentração inibitória) de 63 nM contra um painel de isolados VIH-1 do grupo M dos subtipos A, B, C, D, F, G e H, e formas recombinantes circulantes (CRFs) CRF01_AE, CRF02_AG e CRF12_BF, com replicação em células renais embrionárias humanas 293. Num painel de 2923 isolados clínicos predominantemente de subtipo B do VIH-1, o valor médio de EC₅₀ foi 90 nM. São obtidos valores semelhantes de EC₅₀ quando a atividade antiviral da nevirapina é medida em células mononucleares do sangue periférico, macrófagos derivados de monócitos ou linhagem celular linfoblástica. A nevirapina não teve atividade antiviral em cultura celular contra isolados de VIH-1 do grupo O e VIH-2.

A nevirapina em combinação com efavirenz exibiu uma forte atividade antagonista anti-VIH-1 *in vitro* (ver secção 4.5) e foi aditiva ao antagonismo com o inibidor da protease ritonavir e com o inibidor de fusão enfuvirtida. A nevirapina exibiu efeito aditivo à atividade sinérgica anti-VIH-1 em combinação com os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, e aos ITRNs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A atividade anti-VIH-1 da nevirapina foi antagonizada *in vitro* pelo medicamento anti-VHB adefovir e pelo medicamento anti-VHC ribavirina.

Resistência

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

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

A análise genotípica foi realizada em isolados de 86 doentes sem exposição prévia a tratamento antirretroviral que descontinuaram o estudo VERxVE (1100.1486) após terem tido falência virológica (exacerbação, resposta parcial) ou devido a uma reação adversa ou por terem tido um aumento transitório na carga viral durante a realização do estudo. A análise destas amostras de doentes, que receberam Viramune de libertação imediata duas vezes por dia ou Viramune de libertação prolongada uma vez por dia em combinação com tenofovir e emtricitabina, mostraram que isolados de 50 doentes continham mutações resistentes esperadas com um regime de tratamento baseado em nevirapina. Destes 50 doentes, 28 desenvolveram resistência ao efavirenz e 39 desenvolveram resistência à etravirina (sendo a Y181C a mutação resistente mais frequentemente emergente). Não houve

diferenças baseadas na formulação tomada (libertação imediata duas vezes por dia ou libertação prolongada uma vez por dia).

As mutações observadas nos casos de falência foram as esperadas com um regime de tratamento baseado em nevirapina. Foram observadas duas novas substituições em códons previamente associadas com a resistência à nevirapina: um doente com Y181I no grupo de Viramune de libertação prolongada e um doente com Y188N no grupo de Viramune de libertação imediata; a resistência à nevirapina foi confirmada pelo fenótipo.

Resistência cruzada

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

Resultados clínicos

Viramune foi avaliado tanto em novos doentes como em doentes pré-tratados.

Estudos clínicos com os comprimidos de libertação prolongada

A eficácia clínica do Viramune de libertação prolongada é baseada em dados de 48 semanas de um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, dupla simulação (VERxVE – estudo 1100.1486) e em dados de 24 semanas de um estudo, aleatorizado, aberto, em doentes que transitaram de Viramune comprimidos de libertação imediata administrados duas vezes por dia para Viramune comprimidos de libertação prolongada administrados uma vez por dia (TRANxITION – estudo 1100.1526).

Doentes sem experiência prévia de tratamento

O VERxVE (estudo 1100.1486) é um estudo de fase 3 no qual doentes sem experiência prévia de tratamento receberam Viramune 200 mg de libertação imediata uma vez por dia durante 14 dias e foram posteriormente aleatorizados para receber Viramune 200 mg de libertação imediata duas vezes por dia ou Viramune 400 mg de libertação prolongada uma vez por dia. Todos os doentes receberam tenofovir + emtricitabina como terapêutica de base. A aleatorização foi estratificada através de triagem do nível de ARN do VIH-1 ($\leq 100\ 000$ cópias/ml e $> 100\ 000$ cópias/ml). As características demográficas e da doença de base selecionadas encontram-se apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e da doença de base no estudo 1100.1486

| | Viramune libertação imediata n = 508* | Viramune libertação prolongada n = 505 |
|---|---|--|
| Género | | |
| - Masculino | 85% | 85% |
| - Feminino | 15% | 15% |
| Raça | | |
| - Branca | 74% | 77% |
| - Negra | 22% | 19% |
| - Asiática | 3% | 3% |
| - Outra** | 1% | 2% |
| Região | | |
| - América do Norte | 30% | 28% |
| - Europa | 50% | 51% |
| - América Latina | 10% | 12% |
| - África | 11% | 10% |
| Nível plasmático base de ARN do VIH-1 (log₁₀ cópias/ml) | | |
| - Média (SD) | 4.7 (0.6) | 4.7 (0.7) |
| - ≤ 100,000 | 66% | 67% |
| - > 100,000 | 34% | 33% |
| Contagem de CD4+ base(células/mm³) | | |
| - Média (SD) | 228 (86) | 230 (81) |
| Subtipo VIH-1 | | |
| - B | 71% | 75% |
| - Não-B | 29% | 24% |

* Inclui 2 doentes que foram aleatorizados mas nunca receberam medicamentos com ocultação.

** Inclui Índios Americanos/nativos do Alasca e ilhéus Havai/Pacífico.

A tabela 2 descreve os resultados da semana 48 no estudo VERxVE (1100.1486). Estes resultados incluem todos os doentes que foram aleatorizados após 14 dias de período de indução com Viramune de libertação imediata e receberam, pelo menos, uma dose de medicamento com ocultação.

Tabela 2: Resultados da semana 48 no estudo 1100.1486*

| | Viramune libertação imediata n = 506 | Viramune libertação prolongada n = 505 |
|---|--|--|
| Resposta virológica (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) | 75.9% | 81.0% |
| Falência virológica | 5.9% | 3.2% |
| - Nunca suprimida durante a semana 48 | 2.6% | 1.0% |
| - Exacerbação | 3.4% | 2.2% |
| Fármaco em estudo interrompido antes da semana 48 | 18.2% | 15.8% |
| - Morte | 0.6% | 0.2% |
| - Reações adversas | 8.3% | 6.3% |
| - Outros** | 9.3% | 9.4% |

* Inclui doentes que receberam, pelo menos, uma dose de medicamento com ocultação após aleatorização. São excluídos os doentes que interromperam o tratamento durante o período de indução.

** Inclui perda de seguimento, desistência consentida, não-adesão, falta de eficácia, gravidez e outros.

Na semana 48, a alteração média do valor base da contagem de células CD4+ foi 184 células/mm³ e 197 células /mm³ para os grupos que receberam Viramune de libertação imediata e Viramune de libertação prolongada, respetivamente.

A tabela 3 mostra os resultados na semana 48 do estudo 1100.1486 (após aleatorização) por carga viral basal.

Tabela 3: Resultados na semana 48 do estudo 1100.1486 por carga viral basal*

| | Número com resposta/número total (%) | | Diferença em % (95% IC) |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | Viramune liberação imediata | Viramune liberação prolongada | |
| Estrato da carga viral basal de VIH-1 (cópias/ml) | | | |
| - ≤ 100,000 | 240/303 (79,2%) | 267/311 (85,0%) | 6,6 (0,7; 12,6) |
| - > 100,000 | 144/203 (70,9%) | 142/194 (73,2%) | 2,3 (-6,6; 11,1) |
| Total | 384/506 (75,9%) | 409/505 (81,0%) | 4,9 (-0,1; 10,0)** |

* Inclui doentes que receberam, pelo menos, uma dose de medicamento com ocultação após aleatorização. São excluídos os doentes que discontinuaram o tratamento durante o período de indução.

** Baseado na estatística de Cochran com correção de continuidade para o cálculo da variância

A percentagem total de doentes que responderam ao tratamento observada no estudo 1100.1486 (incluindo o período de indução), independentemente da formulação, é $793/1068 = 74,3\%$. O denominador 1068 inclui 55 doentes que pararam o tratamento durante o período de indução e 2 doentes aleatorizados mas que nunca foram tratados com dose aleatorizada. O numerador 793 é o número de doentes que foram respondedores ao tratamento à semana 48 (384 do grupo de tratamento com liberação imediata e 409 do grupo de tratamento com liberação prolongada).

Lípidos, Alteração do valor basal

As alterações em relação aos valores basais do perfil lipídico são apresentadas na tabela 4.

Tabela 4: Sumário dos valores de perfil lipídico basais (triagem) e à semana 48 – estudo 1100.1486

| | Viramune liberação imediata | | | Viramune liberação prolongada | | |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Valor basal (média) n = 503 | Semana 48 (média) n = 407 | Alteração percentual* n = 406 | Valor basal (média) n = 505 | Semana 48 (média) n = 419 | Alteração percentual* n = 419 |
| LDL (mg/dl) | 98,8 | 110,0 | +9 | 98,3 | 109,5 | +7 |
| HDL (mg/dl) | 38,8 | 52,2 | +32 | 39,0 | 50,0 | +27 |
| Colesterol total (mg/dl) | 163,8 | 186,5 | +13 | 163,2 | 183,8 | +11 |
| Colesterol total /HDL | 4,4 | 3,8 | -14 | 4,4 | 3,9 | -12 |
| Trigliceridos (mg/dl) | 131,2 | 124,5 | -9 | 132,8 | 127,5 | -7 |

* A alteração percentual é a mediana das alterações em cada doente relativamente ao valor basal, para os doentes que tenham valores basais e valores à semana 48, não sendo simplesmente a diferença entre os valores médios basais e à semana 48, respetivamente.

Doentes que mudem de Viramune de liberação imediata para Viramune de liberação prolongada
TRANxITION (estudo 1100.1526) é um estudo de fase 3 para avaliar a segurança e a atividade antiviral em doentes que mudem de Viramune de liberação imediata para Viramune de liberação prolongada. Neste estudo aberto, 443 doentes que já estavam num regime de tratamento antiviral contendo Viramune 200 mg de liberação imediata duas vezes por dia, com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, foram aleatorizados numa razão de 2:1 para Viramune 400 mg de liberação prolongada uma vez por dia ou Viramune 200 mg de liberação imediata duas vezes por dia. Aproximadamente metade dos doentes tinham tenofovir + emtricitabina como terapêutica de base, com os restantes doentes a receber sulfato de abacavir + lamivudina ou zidovudina + lamivudina. Aproximadamente metade dos doentes tinham, pelo menos, 3 anos de exposição prévia ao Viramune de liberação imediata antes de entrarem no estudo 1100.1526.

24 semanas após a aleatorização no estudo TRANxITION, 92,6% e 93,6% dos doentes a receber Viramune 200 mg de liberação imediata duas vezes ao dia ou Viramune 400 mg de liberação prolongada uma vez ao dia, respetivamente, continuaram a ter ARN VIH-1 < 50 cópias/ml.

População pediátrica

Os resultados da análise às 48 semanas do estudo sul-africano BI 1100.1368 confirmaram que para ambos os grupos de tratamento, 4/7 mg/kg e 150 mg/m², as doses de nevirapina foram bem toleradas e eficazes no tratamento de doentes pediátricos nunca expostos a antirretrovirais. Uma melhoria acentuada da percentagem de células CD4⁺ foi observada durante a semana 48 para ambos os grupos de tratamento. Adicionalmente, ambos os regimes de tratamento foram eficazes na redução da carga viral. Neste estudo de 48 semanas não foram observados, em nenhum dos grupos de tratamento, acontecimentos de segurança inesperados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A farmacocinética da nevirapina foi estudada num estudo de dose única (estudo 1100.1485) de Viramune de libertação prolongada em 17 voluntários saudáveis. A biodisponibilidade relativa da nevirapina quando doseada num comprimido de libertação prolongada de Viramune 400 mg, relativamente aos dois comprimidos de libertação imediata de Viramune 200 mg, foi aproximadamente 75%. A média da concentração plasmática de pico da nevirapina foi 2060 ng/ml medida a uma média de 24,5 horas após administração de Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada.

A farmacocinética do Viramune de libertação prolongada também foi estudada num estudo farmacocinético de dose múltipla (estudo 1100.1489) em 24 doentes infetados com o VIH-1 que mudaram de tratamento com Viramune de libertação imediata para Viramune de libertação prolongada. A AUC_{0-24,ss} e C_{min,ss} da nevirapina medidas após 19 dias de dosagem em jejum com Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia, foram aproximadamente 80% e 90%, respetivamente, em relação à AUC_{0-24,ss} e C_{min,ss} medidas quando os doentes receberam Viramune 200 mg comprimidos de libertação imediata duas vezes por dia. A média geométrica da C_{min,ss} da nevirapina foi 2770 ng/ml.

Quando o Viramune de libertação prolongada foi doseado com uma refeição rica em lípidos, a AUC_{0-24,ss} e C_{min,ss} da nevirapina foram aproximadamente 94% e 98%, respetivamente, em relação à AUC_{0-24,ss} e C_{min,ss} medidas quando os doentes receberam Viramune de libertação imediata. A diferença observada na farmacocinética da nevirapina quando o Viramune comprimidos de libertação prolongada foi doseado em condição de jejum ou pós-prandial não é considerada clinicamente relevante. Viramune comprimidos de libertação prolongada pode ser tomado com ou sem alimentos.

Alguns doentes notificaram a ocorrência de resíduos nas fezes que podem ser associados a comprimidos intactos. De acordo com os dados atualmente disponíveis, este facto não demonstrou afetar a resposta terapêutica.

Distribuição:

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

Biotransformação e eliminação:

Nos estudos *in vivo* realizados no homem e nos estudos *in vitro* realizados com microssomas hepáticos humanos, foi demonstrado que a nevirapina sofre uma extensa biotransformação através do metabolismo do citocromo P450 (oxidativo), formando vários metabolitos hidroxilados. Os estudos *in vitro* realizados com microssomas hepáticos humanos sugerem que o metabolismo oxidativo da nevirapina é primariamente mediado pelos isoenzimas do citocromo P450 da família CYP3A, embora

outros isoenzimas possam desempenhar um papel secundário. Num estudo de equilíbrio de massas/excreção realizado em oito voluntários saudáveis do sexo masculino tratados até atingir o estado estacionário com nevirapina 200 mg administrado duas vezes por dia após uma dose única de 50 mg de ^{14}C -nevirapina, recuperaram-se cerca de $91,4 \pm 10,5\%$ da dose radiomarcada, tendo a urina ($81,3 \pm 11,1\%$) constituído a via primária de excreção, quando comparada com as fezes ($10,1 \pm 1,5\%$). Mais de 80 % da radioatividade da urina era constituída por conjugados do glucuronido de metabolitos hidroxilados. Consequentemente, o metabolismo do citocromo P450, a conjugação do glucuronido e a excreção urinária dos metabolitos glucuronizados representam a via primária da biotransformação e eliminação da nevirapina no homem. Só uma pequena fração ($< 5\%$) da radioatividade na urina (perfazendo $< 3\%$ da dose total) era constituída por substância original; consequentemente, a excreção renal desempenha um papel menor na eliminação da substância original.

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

Compromisso renal: A farmacocinética de dose única de nevirapina de libertação imediata foi comparada em 23 indivíduos apresentando compromisso renal ligeiro ($50 \leq \text{Clcr} < 80 \text{ ml/min}$), moderado ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$) ou grave ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$), compromisso renal ou doença renal em estadio terminal (ESRD) necessitando de diálise, e em 8 doentes apresentando uma função renal normal ($\text{Clcr} > 80 \text{ ml/min}$). O compromisso renal (ligeiro, moderado e grave) não se associou a qualquer alteração significativa da farmacocinética de nevirapina. Todavia, os doentes com ESRD necessitando de diálise evidenciaram uma redução de 43,5 % da AUC da nevirapina no decurso de um período de exposição de uma semana. Também se observou acumulação dos metabolitos hidroxilados da nevirapina no plasma. Os resultados sugerem que a suplementação da terapêutica para adultos com nevirapina com uma posologia adicional de 200 mg em comprimidos de libertação imediata após cada sessão de diálise poderá ajudar a esbater os efeitos da diálise sobre a depuração da nevirapina. Os doentes com uma $\text{Clcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ não necessitam de ajuste da posologia de nevirapina. Em doentes pediátricos com compromisso renal, que estejam submetidos a diálise, recomenda-se que, após cada sessão de diálise, os doentes recebam uma dose adicional de Viramune suspensão oral ou comprimidos de libertação imediata representando 50% da dose diária recomendada de Viramune suspensão oral ou comprimidos de libertação imediata, o que ajudará a compensar os efeitos da diálise na depuração da nevirapina. Viramune comprimidos de libertação prolongada não foi estudado em doentes com compromisso renal, devendo ser utilizado o Viramune de libertação imediata.

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

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

Contudo, aproximadamente 15 % destes doentes com fibrose hepática apresentaram uma depressão nas concentrações de nevirapina acima dos 9,000 ng/ml (duas vezes o valor médio habitual). Os

doentes com compromisso da função hepática devem ser cuidadosamente monitorizados para controlo da toxicidade induzida pelo medicamento.

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

Género

No estudo multinacional 2NN com Viramune de libertação imediata, foi realizado um subestudo farmacocinético numa população de 1077 doentes, incluindo 391 mulheres. Os doentes do sexo feminino evidenciaram uma depuração de nevirapina 13,8 % mais baixa relativamente aos doentes do sexo masculino. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Uma vez que nem o peso corporal nem o Índice de Massa Corporal (IMC) têm influência na depuração da nevirapina, o efeito do sexo não poderá ser explicado pelo tamanho corporal.

Os efeitos do género na farmacocinética do Viramune comprimidos de libertação prolongada foram investigados no estudo 1100.1486. Os doentes do sexo feminino têm tendencialmente concentrações mínimas mais elevadas (aproximadamente 20-30%) em ambos os grupos de tratamento com Viramune de libertação prolongada e Viramune de libertação imediata.

Idosos

A farmacocinética da nevirapina em doentes adultos infetados com VIH-1 não revelou ser alterada com a idade (num intervalo de 18-68 anos). A nevirapina não foi especificamente avaliada em doentes com idade superior a 65 anos. No estudo 1100.1486, os doentes de raça negra (n = 80/grupo) mostraram concentrações mínimas aproximadamente 30% superiores em relação aos doentes caucasianos (250-325 doentes/grupo) em ambos os grupos de tratamento com Viramune de libertação imediata e Viramune de libertação prolongada durante 48 semanas de tratamento com 400 mg/dia.

População pediátrica

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

Dados de farmacocinética em 33 doentes (intervalo de idades 0,77-13,7 anos), no grupo de amostragem intensiva, demonstraram que a depuração da nevirapina aumentava com o aumento da idade, sendo a variação consistente com o aumento da área de superfície corporal. Regimes posológicos de nevirapina de 150 mg/m², duas vezes ao dia (após duas semanas de indução a 150 mg/m², uma vez ao dia) originaram uma média geométrica ou uma média através das concentrações de nevirapina de 4-6 µg/ml (tal como previsto nos dados dos adultos). Adicionalmente, as concentrações de nevirapina observadas foram comparáveis para os dois métodos.

Os dados consolidados dos protocolos 245.356, 366.377 e 403 do Grupo de Ensaios Clínicos Pediátricos na área da Sida (PACTG), permitiram obter uma avaliação dos doentes pediátricos com menos de 3 meses de idade (n = 17) envolvidos nesses estudos PACTG. As concentrações plasmáticas de nevirapina obtidas encontravam-se dentro do intervalo observado para os adultos e para a restante população pediátrica, mas com maiores variações entre doentes, especialmente no segundo mês de vida.

A farmacocinética do Viramune de libertação prolongada foi avaliada no estudo 1100.1518. Oitenta e cinco doentes (3 a < 18 anos) receberam doses de Viramune de libertação imediata em função do peso ou da área de superfície corporal, durante um período mínimo de 18 semanas e foram depois mudados para Viramune comprimidos de libertação prolongada (2 × 100 mg, 3 × 100 mg ou 1 × 400 mg uma vez por dia) em combinação com outros antiretrovirais durante 10 dias. As razões da média geométrica observada entre Viramune de libertação prolongada e Viramune de libertação imediata foram ~90% para a $C_{min,ss}$ e AUC_{ss} com 90% de intervalo de confiança entre 80%-125%; a razão para a $C_{max,ss}$ foi inferior e consistente com uma forma de dosagem de libertação prolongada uma vez por dia. A média geométrica das concentrações plasmáticas mínimas de Viramune de libertação imediata no estado estacionário foi 3880 ng/ml, 3310 ng/ml e 5350 ng/ml nos grupos etários dos 3 aos < 6 anos, 6 aos < 12 anos, e 12 aos < 18 anos, respetivamente. No total, a exposição em crianças foi semelhante à observada em adultos que receberam Viramune de libertação prolongada no estudo 1100.1486.

Em estudos de biodisponibilidade, de dose única, com grupos paralelos (estudos 1100.1517 e 1100.1531), Viramune comprimidos de libertação prolongada 50 e 100 mg apresentaram características de libertação prolongada, de absorção prolongada, e menores concentrações máximas, à semelhança das encontradas quando os comprimidos de 400 mg de libertação prolongada foram comparados com o Viramune comprimidos de libertação imediata 200 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, para além dos observados nos estudos clínicos, segundo estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em estudos carcinogénicos, a nevirapina induz tumores hepáticos em ratos e murganhos. Estes achados estão provavelmente relacionados com o facto da nevirapina ser um forte indutor de enzimas hepáticas e não por um modo de ação genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose (sob a forma de monohidrato)
Hipromelose
Óxido de ferro amarelo
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

No caso da utilização dos frascos, o medicamento deve ser utilizado dentro dos 2 meses após abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de manutenção:

Blisters de PVC/alumínio. Embalagens contendo 30 comprimidos de libertação prolongada ou 90 comprimidos de libertação prolongada.

ou

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com uma cápsula de fecho de plástico e uma película selante.

Cada frasco contém 30 comprimidos de libertação prolongada.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemanha

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

EU/1/97/055/007 (30 comprimidos, frasco)

EU/1/97/055/008 (30 comprimidos, blister)

EU/1/97/055/009 (90 comprimidos, blister)

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

Data da primeira autorização: 5 de fevereiro de 1998

Data da última renovação: 20 de dezembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Viramune 200 mg Comprimidos

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grécia

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
França

Viramune 50 mg/5 ml Suspensão oral e Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.ºc(7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular de autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA CARTONAGEM DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina (na forma anidra)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose (para mais informação ler o folheto informativo)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos
120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/001 [60 comprimidos]
EU/1/97/055/003 [120 comprimidos]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viramune 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA CARTONAGEM DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 200 mg comprimidos
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina (na forma anidra)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose (para mais informação ler o folheto informativo)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem para início de tratamento contendo 14 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viramune 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 200 mg Comprimidos
nevirapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA CARTONAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 50 mg/5 ml Suspensão Oral
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 10 mg de nevirapina (sob a forma de hemihidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: inclui sacarose, sorbitol, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo (para mais informação ler o folheto informativo)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

240 ml suspensão oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Agitar cuidadosamente antes de usar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Para ser utilizado até 6 meses após abertura do frasco

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Viramune 50 mg/5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Viramune 50 mg/5 ml Suspensão Oral
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 10 mg de nevirapina (sob a forma de hemihidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: inclui sacarose, sorbitol, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo (para mais informação ler o folheto informativo)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

240 ml suspensão oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Agitar cuidadosamente antes de usar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Para ser utilizado até 6 meses após abertura do frasco

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA CARTONAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Viramune 400 mg comprimidos de liberação prolongada
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 400 mg de nevirapina (na forma anidra)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose (para mais informação ler o folheto informativo)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Uma vez ao dia
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Utilizar nos 2 meses após primeira abertura

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Viramune 400 mg comprimidos de liberação prolongada
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 400 mg de nevirapina (na forma anidra)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Uma vez ao dia
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Utilizar nos 2 meses após primeira abertura

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA CARTONAGEM DO BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Viramune 400 mg comprimidos de liberação prolongada
nevirapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém 400 mg de nevirapina (na forma anidra)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose (para mais informação ler o folheto informativo)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada
90 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Uma vez ao dia
Engolir inteiro, sem mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

EU/1/97/055/008 [30 comprimidos de libertação prolongada]
EU/1/97/055/009 [90 comprimidos de libertação prolongada]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viramune 400 mg comprimidos de liberação prolongada
nevirapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Viramune 200 mg comprimidos nevirapina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Viramune e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Viramune
3. Como tomar Viramune
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Viramune
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Viramune e para que é utilizado

O Viramune pertence a um grupo de medicamentos denominados antirretrovirais, utilizados no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1).

A substância ativa do seu medicamento é denominada nevirapina. A nevirapina reduz a quantidade de vírus no sangue, melhorando a sua condição médica. A nevirapina pertence a uma classe de medicamentos anti-VIH denominados análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNN). A transcriptase reversa é uma enzima de que o VIH necessita para se multiplicar. A nevirapina impede a atuação da transcriptase reversa. Ao bloquear a transcriptase reversa, o Viramune ajuda a controlar a infeção por VIH-1.

Viramune é indicado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com VIH-1.

Deve tomar Viramune juntamente com outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Se Viramune foi prescrito ao seu filho, por favor tenha em atenção que toda a informação neste folheto é dirigida ao seu filho (neste caso por favor leia “o seu filho” em vez de “si”).

2. O que precisa de saber antes de tomar Viramune

Não tome Viramune

- se tem alergia à nevirapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já tomou Viramune 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 de hipersensibilidade (alérgicas)
- inflamação do fígado (hepatite)
- se tiver doença hepática grave
- se teve de parar o tratamento com Viramune no passado devido a alterações da sua função hepática
- se está atualmente a tomar qualquer medicamento contendo o produto natural hipericão (*Hypericum perforatum*). Este produto natural poderá impedir que Viramune funcione adequadamente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viramune.

Durante as primeiras 18 semanas de tratamento com Viramune é muito importante que você e o seu médico estejam atentos a sinais de reações do fígado ou da pele. Estas podem tornar-se graves e mesmo pôr a vida em risco. O risco de desenvolvimento de uma reação deste tipo é maior durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

Se sentir erupção cutânea grave ou hipersensibilidade (reações alérgicas que podem aparecer sob a forma de erupção cutânea) acompanhadas por outros efeitos indesejáveis como

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

DEVE DESCONTINUAR IMEDIATAMENTE A TOMA DE VIRAMUNE E DEVE CONTACTAR o seu médico IMEDIATAMENTE uma vez que estas reações podem potencialmente colocar a sua vida em risco ou conduzir à morte.

Se teve apenas manifestações ligeiras de sintomas de erupção cutânea sem qualquer outra reação informe o seu médico imediatamente, que o aconselhará sobre a possível interrupção de Viramune.

Se tiver sintomas sugestivos de lesão hepática, tais como

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal

deverá interromper a toma de Viramune e contactar o seu médico imediatamente.

Se sofrer reações hepáticas graves, da pele ou de hipersensibilidade durante a toma de Viramune, NÃO VOLTE A TOMAR VIRAMUNE novamente sem o referir ao seu médico.

Deve tomar a dose de Viramune tal como prescrito pelo seu médico. Isto é especialmente importante durante os primeiros 14 dias de tratamento (ver mais informação em “*Como tomar Viramune*”).

Os seguintes doentes têm risco aumentado de desenvolver problemas hepáticos:

- mulheres
- infetados com hepatite B ou C

- testes de função hepática alterados
- doentes não tratados com contagem de células CD4+ mais elevada no início da terapêutica com Viramune (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)
- doentes previamente tratados com uma carga viral VIH-1 plasmática detetável e contagem de células CD4+ elevada, no início da terapêutica com Viramune (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista (doenças definidoras de SIDA), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças auto-imunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças auto-imunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Podem ocorrer alterações na gordura corporal em doentes que recebem a terapêutica de combinação antirretroviral. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal (ver secção 4 “*Efeitos indesejáveis possíveis*”).

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). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, fragilidade grave do sistema imunitário e um índice de massa corporal aumentado, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Se estiver a tomar nevirapina e ziduvudina simultaneamente, informe o seu médico, porque ele pode ter de verificar o valor dos seus glóbulos brancos.

Não tome Viramune após exposição ao VIH, exceto se tiver sido diagnosticado com VIH e se o seu médico lhe disser para o fazer.

Não deve ser utilizada prednisona para o tratamento de uma erupção cutânea relacionada com Viramune.

Se está a tomar contraceptivos orais (“pílula”, por exemplo) ou outros métodos hormonais de controlo da natalidade durante o tratamento com Viramune, deve utilizar um contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativos), para evitar a gravidez e também a transmissão do VIH.

Se estiver a fazer terapia hormonal pós-menopausa, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar ou se lhe for prescrita rifampicina no tratamento da tuberculose, informe o seu médico antes de tomar este medicamento com Viramune.

Crianças e adolescentes

Os comprimidos de Viramune podem ser tomados por:

- crianças com 16 ou mais anos de idade
- crianças com menos de 16 anos de idade, que
- pesem 50 kg ou mais

- ou tenham uma área de superfície corporal superior a 1,25 metros quadrados.

Para crianças mais pequenas, encontra-se disponível uma forma líquida de suspensão oral.

Outros medicamentos e Viramune

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que se encontre a tomar antes de iniciar o tratamento com Viramune. O seu médico poderá ter necessidade de monitorizar se os seus outros medicamentos continuam a atuar e ajustar a dose. Leia atentamente o folheto informativo de todos os outros medicamentos para o VIH que esteja a tomar em combinação com Viramune.

É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente:

- Hipericão (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar a depressão)
- rifampicina (medicamento para tratar a tuberculose)
- rifabutina (medicamento para tratar a tuberculose)
- macrólidos, por ex. claritromicina (medicamentos para tratar infeções bacterianas)
- fluconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- cetoconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- itraconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- metadona (medicamento utilizada no tratamento da dependência de opiáceos)
- varfarina (medicamento para reduzir a coagulação sanguínea)
- contraceptivos hormonais (por ex. a “pílula”)
- atazanavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- lopinavir/ritonavir (outra medicação para tratar a infeção por VIH)
- fosamprenavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- efavirenz (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- etravirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- rilpivirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- zidovudina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- elvitegravir/cobicistat (outro medicamento para tratar a infeção pelo VIH)

O seu médico vai monitorizar cuidadosamente o efeito de Viramune e de qualquer um destes medicamentos se os estiver a tomar simultaneamente.

Se estiver a fazer diálise renal, o seu médico pode considerar necessário ajustar a dose de Viramune. Isto porque o Viramune pode ser parcialmente removido do sangue durante a diálise.

Viramune com alimentos e bebidas

Não há restrições na administração de VIRAMUNE com alimentos ou líquidos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir fadiga enquanto tomar Viramune. Tenha especial cuidado em atividades como a condução ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso sinta fadiga deve evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou a utilização de ferramentas ou máquinas.

Viramune contém lactose e sódio

Os comprimidos de Viramune contêm lactose (açúcar do leite).

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Os comprimidos de Viramune contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

3. Como tomar Viramune

Não deve tomar apenas Viramune. Deve tomá-lo com pelo menos dois outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose:

A dose é de um comprimido de 200 mg por dia durante os primeiros 14 dias de tratamento (‘período de indução’). Após os 14 dias, a dose habitual é de um comprimido de 200 mg duas vezes ao dia.

É muito importante que tome apenas um comprimido de Viramune durante os primeiros 14 dias (‘período de indução’). Se tiver alguma erupção cutânea durante este período, não aumente a dose mas consulte o seu médico.

O ‘período de indução’ de 14 dias tem demonstrado reduzir o risco de erupção cutânea.

Como Viramune deve ser sempre administrado concomitantemente com outros medicamentos antirretrovirais, deve seguir cuidadosamente as instruções para os outros medicamentos. Estes trazem os folhetos informativos nas embalagens.

Viramune também está disponível sob a forma líquida como suspensão oral. Esta é particularmente adequada se:

- tiver problemas a engolir os comprimidos
- ou for uma criança que pese menos de 50 kg
- ou for uma criança com uma área de superfície corporal inferior a 1,25 metros quadrados (o seu médico determinará a sua área de superfície corporal).

O tratamento com Viramune deve ser mantido de acordo com as instruções do médico assistente.

Conforme explicado em ‘*Advertências e precauções*’, acima, o seu médico deverá proceder à sua monitorização através de testes da sua função hepática e da pesquisa de efeitos indesejáveis tais como erupção cutânea. Dependendo do resultado obtido nestes testes, o seu médico poderá decidir interromper ou suspender o tratamento com Viramune; eventualmente, o seu médico poderá decidir reiniciar o tratamento com uma dose inferior.

Tome os comprimidos de Viramune apenas por via oral. Não mastigue os seus comprimidos. Pode tomar Viramune com ou sem alimentos.

Se tomar mais Viramune do que deveria

Não tome mais Viramune do que o prescrito pelo seu médico assistente e especificada neste folheto. Atualmente existe pouca informação sobre os efeitos de uma sobredosagem com Viramune. Consulte o seu médico se tomou mais Viramune do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Viramune

Procure não omitir qualquer dose. Se se aperceber que se esqueceu de tomar uma dose nas 8 horas seguintes à hora em que a devia ter tomado, tome essa dose logo que possível. Se tiverem passado mais de 8 horas desde a hora em que a devia ter tomado, tome apenas a dose seguinte à hora normal.

Se parar de tomar Viramune

A toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- aumenta grandemente a eficácia da sua combinação de medicamentos antirretrovirais
- reduz a possibilidade de a sua infeção pelo VIH se tornar resistente aos seus medicamentos antirretrovirais.

É importante que continue a cumprir a terapêutica com Viramune, como acima descrito, a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Se interromper o tratamento com Viramune durante um período superior a 7 dias, o seu médico pedir-lhe-á para reiniciar o período de 14 dias de indução (acima descrito), antes de retornar às duas doses por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Conforme mencionado em “Advertências e precauções” acima, os efeitos indesejáveis mais importantes de Viramune consistem em reações da pele graves e que põem a vida em risco e danos no fígado graves. Estas reações ocorrem predominantemente no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento com Viramune. Por conseguinte, trata-se de um período importante que exige uma monitorização cuidadosa pelo seu médico.

Se observar quaisquer sintomas de erupção cutânea, informe o seu médico imediatamente.

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

Se ocorrer uma erupção cutânea e também se sentir doente, deverá parar o tratamento e contactar imediatamente o seu médico.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade (alérgicas). 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 (espasmos brônquicos)
- choque anafilático

As reações de hipersensibilidade podem também ocorrer sob a forma de erupção cutânea com outros efeitos indesejáveis tais como:

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

Informe imediatamente o seu médico caso sofra de erupção cutânea ou qualquer uma das outras reações de hipersensibilidade (alergia). Estas reações podem por a vida em risco.

Foram referidos casos de alterações da função hepática durante o uso de Viramune. Estes incluem alguns casos de inflamação do fígado (hepatite), que podem ser repentinos e intensos (hepatite fulminante) e falência hepática, podendo ambos ser fatais.

Informe o seu médico caso detete qualquer um dos seguintes sintomas clínicos de lesão do fígado:

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal

Os efeitos indesejáveis descritos em baixo ocorreram em doentes a tomar Viramune:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 de cada 10 doentes tratados):

- erupção cutânea

Frequentes (pode afetar até 1 de cada 10 doentes tratados):

- diminuição do número de glóbulos brancos (granulocitopenia)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- cefaleia
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- dor abdominal
- diarreia
- inflamação do fígado (hepatite)
- sentir-se cansado (fadiga)
- febre
- testes da função hepática alterados

Pouco frequentes (pode afetar até 1 de cada 100 doentes tratados):

- reação alérgica caracterizada por erupção cutânea, inchaço da face, dificuldade em respirar (espasmo brônquico) ou choque anafilático
- 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)
- dores musculares (mialgia)

- diminuição do fósforo no sangue
- aumento da pressão sanguínea

Raros (pode afetar até 1 de cada 1000 doentes tratados):

- inflamação repentina e intensa do fígado (hepatite fulminante)
- reação medicamentosa com sintomas sistêmicos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos)

Quando o Viramune foi utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais, foram também notificados os seguintes acontecimentos:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de plaquetas
- inflamação do pâncreas
- diminuição ou alteração da sensibilidade cutânea

Estes acontecimentos são frequentemente associados a outros agentes antirretrovirais e pode esperar-se que ocorram quando Viramune é utilizado em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estes acontecimentos sejam devidos ao tratamento com Viramune.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

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 para os sintomas de erupção cutânea, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Viramune

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições de conservação especiais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Viramune

- A substância ativa é a nevirapina. Cada comprimido contém 200 mg de nevirapina
- Os outros componentes são:
 - celulose microcristalina
 - lactose (sob a forma de monohidrato)
 - povidona K25
 - glicolato sódico de amido
 - dióxido de silício coloidal e

- estearato de magnésio

Qual o aspeto de Viramune e conteúdo da embalagem

Comprimidos brancos, ovais, biconvexos. Um lado está marcado com o código “54 193”, com um espaço a dividir o “54” do “193”. O lado oposto está marcado com o símbolo da companhia. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Viramune comprimidos é comercializado em blisters, com 14, 60 ou 120 comprimidos por embalagem. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Viramune também está disponível como uma suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

ou

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grécia

Ou

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Viramune 50 mg/5 ml suspensão oral nevirapina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Viramune e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Viramune
3. Como tomar Viramune
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Viramune
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Viramune e para que é utilizado

O Viramune pertence a um grupo de medicamentos denominados antirretrovirais, utilizados no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1).

A substância ativa do seu medicamento é denominada nevirapina. A nevirapina pertence a uma classe de medicamentos anti-VIH denominados análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNN). A transcriptase reversa é uma enzima de que o VIH necessita para se multiplicar. A nevirapina impede a atuação da transcriptase reversa. Ao bloquear a transcriptase reversa, o Viramune ajuda a controlar a infeção por VIH-1.

Viramune é indicado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com VIH-1.

Deve tomar Viramune juntamente com outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Se Viramune foi prescrito ao seu filho, por favor tenha em atenção que toda a informação neste folheto é dirigida ao seu filho (neste caso por favor leia “o seu filho” em vez de “si”).

2. O que precisa de saber antes de tomar Viramune

Não tome Viramune

- se tem alergia à nevirapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já tomou Viramune 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 de hipersensibilidade (alérgicas)
- inflamação do fígado (hepatite)
- se tiver doença hepática grave
- se teve de parar o tratamento com Viramune no passado devido a alterações da sua função hepática
- se está atualmente a tomar qualquer medicamento contendo o produto natural hipericão (*Hypericum perforatum*). Este produto natural poderá impedir que Viramune funcione adequadamente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viramune.

Durante as primeiras 18 semanas de tratamento com Viramune é muito importante que você e o seu médico estejam atentos a sinais de reações do fígado ou da pele. Estas podem-se tornar graves e mesmo pôr a vida em risco. O risco de desenvolvimento de uma reação deste tipo é maior durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

Se sentir erupção cutânea grave ou hipersensibilidade (reações alérgicas que podem aparecer sob a forma de erupção cutânea) acompanhadas por outros efeitos indesejáveis como

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

DEVE DESCONTINUAR IMEDIATAMENTE A TOMA DE VIRAMUNE E DEVE

CONTACTAR o seu médico IMEDIATAMENTE uma vez que estas reações podem potencialmente colocar a sua vida em risco ou conduzir à morte.

Se teve apenas manifestações ligeiras de sintomas de erupção cutânea sem qualquer outra reação informe o seu médico imediatamente, que o aconselhará sobre a possível interrupção de Viramune.

Se tiver sintomas sugestivos de lesão hepática, tais como

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal

deverá interromper a toma de Viramune e contactar o seu médico imediatamente.

Se sofrer reações hepáticas graves, da pele ou de hipersensibilidade durante a toma de Viramune, NÃO VOLTE A TOMAR VIRAMUNE novamente sem o referir ao seu médico.

Deve tomar a dose de Viramune tal como prescrito pelo seu médico. Isto é especialmente importante durante os primeiros 14 dias de tratamento (ver mais informação em “*Como tomar Viramune*”).

Os seguintes doentes têm risco aumentado de desenvolver problemas hepáticos:

- mulheres
- infetados com hepatite B ou C
- testes de função hepática alterados

- doentes não tratados com contagem de células CD4+ mais elevada no início da terapêutica com Viramune (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³).
- doentes previamente tratados com uma carga viral VIH-1 plasmática detetável e contagem de células CD4+ elevada, no início da terapêutica com Viramune (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista (doenças definidoras de SIDA), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças auto-imunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças auto-imunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Podem ocorrer alterações na gordura corporal em doentes que recebem a terapêutica de combinação antirretroviral. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal (ver secção 4 “*Efeitos indesejáveis possíveis*”).

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) provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a fragilidade grave do sistema imunitário e um índice de massa corporal aumentado, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Se estiver a tomar nevirapina e ziduvudina simultaneamente, informe o seu médico, porque ele pode ter de verificar o valor dos seus glóbulos brancos.

Não tome Viramune após exposição ao VIH, exceto se tiver sido diagnosticado com VIH e se o seu médico lhe disser para o fazer.

Não deve ser utilizada prednisona para o tratamento de uma erupção cutânea relacionada com Viramune.

Se está a tomar contraceptivos orais (“pílula”, por exemplo) ou outros métodos hormonais de controlo da natalidade durante o tratamento com Viramune, deve utilizar um contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativos), para evitar a gravidez e também a transmissão do VIH.

Se estiver a fazer terapia hormonal pós-menopausa, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar ou se lhe for prescrita rifampicina no tratamento da tuberculose, informe o seu médico antes de tomar este medicamento com Viramune.

Crianças e adolescentes

Os comprimidos de Viramune podem ser tomados por:

- crianças com 16 ou mais anos de idade
- crianças com menos de 16 anos de idade, que
- pesem 50 kg ou mais

ou tenham uma área de superfície corporal superior a 1,25 metros quadrados

Outros medicamentos e Viramune

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que se encontre a tomar antes de iniciar o tratamento com Viramune. O seu médico poderá ter necessidade de monitorizar se os seus outros medicamentos continuam a atuar e ajustar a dose. Leia atentamente o folheto informativo de todos os outros medicamentos para o VIH que esteja a tomar em combinação com Viramune.

É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente:

- Hipericão (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar a depressão)
- rifampicina (medicação para tratar a tuberculose)
- rifabutina (medicação para tratar a tuberculose)
- macrólidos, por ex. claritromicina (medicação para tratar infeções bacterianas)
- fluconazol (medicação para tratar infeções fúngicas)
- cetoconazol (medicação para tratar infeções fúngicas)
- itraconazol (medicação para tratar infeções fúngicas)
- metadona (medicação utilizada no tratamento da dependência de opiáceos)
- varfarina (medicação para reduzir a coagulação sanguínea)
- contraceptivos hormonais (por ex. a “pílula”)
- atazanavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- lopinavir/ritonavir (outra medicação para tratar a infeção por VIH)
- fosamprenavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- efavirenz (outra medicação para tratar a infeção por VIH)
- etravirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- rilpivirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- zidovudina (outra medicação para tratar a infeção por VIH)
- elvitegravir/cobicistat (outro medicamento para tratar a infeção pelo VIH)

O seu médico vai monitorizar cuidadosamente o efeito de Viramune e de qualquer um destes medicamentos se os estiver a tomar simultaneamente.

Se estiver a fazer diálise renal, o seu médico pode considerar necessário ajustar a dose de Viramune. Isto porque o Viramune pode ser parcialmente removido do sangue durante a diálise.

Viramune com alimentos e bebidas

Não há restrições na administração de Viramune com alimentos ou líquidos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir fadiga enquanto tomar Viramune. Tenha especial cuidado em atividades como a condução ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso sinta fadiga deve evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou a utilização de ferramentas ou máquinas.

Viramune contém sacarose, sorbitol, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo e sódio.

A suspensão oral de Viramune contém 150 mg de sacarose por ml. Deve-se considerar esta informação em doentes com diabetes mellitus. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.

Viramune suspensão oral contém 162 mg de sorbitol por ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

A suspensão oral de Viramune contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo. Estes componentes podem causar reações alérgicas a longo prazo.

Viramune suspensão oral contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Viramune

Não deve tomar apenas Viramune. Deve tomá-lo com pelo menos dois outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A posologia usual é a mesma para todos os adultos (20 ml).

O médico do seu filho calculará a dose para o seu filho. O cálculo incluirá a idade e peso corporal ou a área de superfície corporal do seu filho. Assegure-se que o médico do seu filho lhe disse qual a dose que deve dar ao seu filho.

Para adultos

A dose para adultos é de 20 ml (200 mg) uma vez por dia durante os primeiros 14 dias de tratamento (‘período de indução’). Após os 14 dias, a dose habitual é de 20 ml (200 mg) duas vezes ao dia.

É muito importante que tome apenas 20 ml de Viramune por dia durante os primeiros 14 dias (‘período de indução’). Se tiver alguma erupção cutânea durante este período, não aumente a dose mas consulte o seu médico.

Viramune também se encontra disponível em comprimidos de 200 mg para adultos (16 ou mais anos de idade).

Para crianças

A dose para as crianças é de 4 mg/kg de peso corporal ou 150 mg/m² de área de superfície corporal, uma vez ao dia, durante os primeiros 14 dias de tratamento (‘período de indução’). A seguir o seu filho mudará para um esquema posológico de duas vezes ao dia e o médico do seu filho decidirá a dose certa, com base no peso ou na área de superfície corporal do seu filho.

É muito importante que o seu filho tome Viramune apenas uma vez por dia durante os primeiros 14 dias (‘período de indução’). Se o seu filho desenvolver alguma erupção cutânea durante este período, não aumente a dose mas consulte o médico do seu filho.

Viramune está também disponível em comprimidos de 200 mg para crianças mais velhas, especialmente adolescentes, que pesem mais de 50 kg ou tenham uma área de superfície corporal

superior a 1,25 m². O médico do seu filho informá-lo-á exatamente qual a dose correta para o seu filho. O médico do seu filho verificará continuamente o peso ou área de superfície corporal do seu filho, para assegurar as doses corretas. Se tem dúvidas, por favor consulte o médico do seu filho ou o farmacêutico.

A suspensão oral de Viramune deverá ser suavemente agitada antes da administração. Meça a dose exata utilizando uma seringa de medição.

Se você é um adulto e escolher utilizar outro dispositivo de medição (p.ex. um copo ou colher de chá), por favor certifique-se que toma a totalidade da dose. Isto porque pode ficar algum Viramune no copo ou colher. Para tal, enxague bem o dispositivo com água e beba a mesma água.

A seringa para administração oral e o copo medidor não são fornecidos com Viramune suspensão oral. Peça uma seringa ou copo ao seu farmacêutico, caso não tenha.

O ‘período de indução’ de 14 dias tem demonstrado reduzir o risco de erupção cutânea.

Como Viramune deve ser sempre administrado concomitantemente com outros medicamentos antirretrovirais, deve seguir cuidadosamente as instruções para os outros medicamentos. Estes trazem os folhetos informativos nas embalagens.

O tratamento com Viramune deve ser mantido de acordo com as instruções do médico assistente.

Conforme explicado em “*Advertências e precauções*”, acima indicado, o seu médico, ou do seu filho, deverá proceder à sua monitorização através de provas da sua função hepática e da pesquisa de efeitos indesejáveis tais como erupção cutânea. Dependendo do resultado obtido nestes testes, o seu médico poderá decidir interromper ou suspender o tratamento com Viramune; eventualmente, o seu médico poderá decidir reiniciar o tratamento com uma dose inferior.

Se você ou o seu filho interromperem o tratamento com Viramune suspensão oral durante um período superior a 7 dias, o seu médico pedir-lhe-á para reiniciar o período de “indução” (acima descrito), antes de retornar às duas doses por dia.

Viramune suspensão oral existe sob a forma de suspensão líquida e só deve ser administrado por via oral. Agite o frasco suavemente antes de tomar o medicamento.

Se tomar mais Viramune do que deveria

Não tome mais Viramune do que o prescrito pelo seu médico assistente e especificada neste folheto. Atualmente existe pouca informação sobre os efeitos de uma sobredosagem com Viramune. Consulte o seu médico se tomou mais Viramune do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Viramune

Procure não omitir qualquer dose. Se se aperceber que se esqueceu de tomar uma dose nas 8 horas seguintes à hora em que a devia ter tomado, tome essa dose logo que possível. Se tiverem passado mais de 8 horas desde a hora em que a devia ter tomado, tome apenas a dose seguinte à hora normal.

Se parar de tomar Viramune

A toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- aumenta grandemente a eficácia da sua combinação de medicamentos antirretrovirais
- reduz a possibilidade de a sua infeção pelo VIH se tornar resistente aos seus medicamentos antirretrovirais.

É importante que continue a cumprir a terapêutica com Viramune, como acima descrito, a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Se interromper o tratamento com Viramune durante um período superior a 7 dias, o seu médico pedir-lhe-á para reiniciar o período de 14 dias de indução (acima descrito), antes de retornar às duas doses por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Conforme mencionado em “Advertências e precauções”, acima, os efeitos indesejáveis mais importantes de Viramune consistem em reações da pele graves e que põem a vida em risco e danos no fígado graves. Estas reações ocorrem predominantemente no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento com Viramune. Por conseguinte, trata-se de um período importante que exige uma monitorização cuidadosa pelo seu médico.

Se observar quaisquer sintomas de erupção cutânea, informe o seu médico imediatamente.

Quando ocorre erupção cutânea esta é geralmente de carácter ligeiro a moderado. Contudo, em alguns doentes, a erupção cutânea, que se manifesta como uma reação cutânea através da formação de vesículas, pode ser grave ou potencialmente fatal (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), tendo-se registado mortes. A maioria dos casos de erupção cutânea grave e ligeira/moderada ocorrem nas primeiras seis semanas de tratamento.

Se ocorrer erupção cutânea e também se sentir doente, deverá parar o tratamento e contactar imediatamente o seu médico. Tenha especial atenção a qualquer erupção cutânea que o seu filho possa apresentar. Embora estas pareçam normais (por exemplo assaduras do bebé) de facto podem ser provocadas por Viramune. Em caso de dúvida pergunte ao médico do seu filho.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade (alérgicas). 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 (espasmos brônquicos)
- choque anafilático

As reações de hipersensibilidade podem também ocorrer sob a forma de erupção cutânea com outros efeitos indesejáveis tais como:

- febre
- formação de vesículas na pele
- lesões orais
- inflamação do olho
- inchaço da face
- inchaço generalizado
- dificuldade em respirar
- dores articulares ou musculares
- diminuição do número dos seus glóbulos brancos (granulocitopenia)

- sensação geral de doença
- graves problemas hepáticos ou renais (insuficiência hepática ou renal).

Informe imediatamente o seu médico caso sofra de erupção cutânea ou qualquer uma das outras reações de hipersensibilidade (alergia). Estas reações podem por a vida em risco.

Foram referidos casos de alterações da função hepática durante o uso de Viramune. Estes incluem incluindo alguns casos de inflamação do fígado (hepatite), que podem ser repentinos e intensos (hepatite fulminante) e falência hepática, podendo ambos ser fatais.

Informe o seu médico caso detete qualquer um dos seguintes sintomas clínicos de lesão do fígado:

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal

Os efeitos indesejáveis descritos em baixo ocorreram em doentes a tomar Viramune:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 de cada 10 doentes tratados):

- erupção cutânea

Frequentes (pode afetar até 1 de cada 10 doentes tratados):

- diminuição do número de glóbulos brancos (granulocitopenia)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- cefaleia
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- dor abdominal
- diarreia
- inflamação do fígado (hepatite)
- sentir-se cansado (fadiga)
- febre
- testes da função hepática alterados

Pouco frequentes (pode afetar até 1 de cada 100 doentes tratados):

- reação alérgica caracterizada por erupção cutânea, inchaço da face, dificuldade em respirar (espasmo brônquico) ou choque anafilático
- 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)
- dores musculares (mialgia)
- diminuição do fósforo no sangue
- aumento da pressão sanguínea

Raros (pode afetar até 1 de cada 1000 doentes tratados):

- inflamação repentina e intensa do fígado (hepatite fulminante)
- reação medicamentosa com sintomas sistémicos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos)

Quando Viramune foi utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais, foram também notificados os seguintes acontecimentos:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de plaquetas
- inflamação do pâncreas
- diminuição ou alteração da sensibilidade cutânea

Estes acontecimentos são frequentemente associados a outros agentes antirretrovirais e pode esperar-se que ocorram quando Viramune é utilizado em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estes acontecimentos sejam devidos ao tratamento com Viramune.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

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 para os sintomas de erupção cutânea, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Viramune

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Viramune deve ser utilizado em 6 meses após abertura do frasco.

Este medicamento não requer condições de conservação especiais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Viramune

- A substância ativa é a nevirapina. Cada 5 ml de Viramune suspensão oral contém 50 mg da substância ativa nevirapina (sob a forma de hemihidrato).
- Os outros componentes são:
 - carbómero
 - parahidroxibenzoato de metilo
 - parahidroxibenzoato de propilo
 - sorbitol
 - sacarose
 - polisorbato 80
 - hidróxido de sódio e
 - água

Qual o aspeto de Viramune e conteúdo da embalagem

A suspensão oral de Viramune é uma suspensão homogénea branca a esbranquiçada.

A suspensão oral de Viramune é comercializada em frascos de plástico para suspensões de uso oral, com 240 ml de suspensão por frasco.

Viramune também está disponível em comprimidos de 200 mg para crianças mais velhas e adultos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

ou

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti
filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada nevirapina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Viramune e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Viramune
3. Como tomar Viramune
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Viramune
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Viramune e para que é utilizado

O Viramune pertence a um grupo de medicamentos denominados antirretrovirais, utilizados no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1).

A substância ativa do seu medicamento é denominado nevirapina. A nevirapina pertence a uma classe de medicamentos anti-VIH denominados análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNN). A transcriptase reversa é uma enzima de que o VIH necessita para se multiplicar. A nevirapina impede a atuação da transcriptase reversa. Ao bloquear a transcriptase reversa, o Viramune ajuda a controlar a infeção por VIH-1.

Viramune é indicado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com três ou mais anos de idade, capazes de engolir comprimidos, infetados com VIH-1.

Deve tomar Viramune juntamente com outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Viramune comprimidos de libertação prolongada deve apenas ser utilizado após um tratamento de 2 semanas com outro tipo de Viramune (comprimidos de libertação imediata ou suspensão), a não ser que já esteja atualmente a fazer Viramune e esteja a mudar para a forma de libertação prolongada.

2. O que precisa de saber antes de tomar Viramune

Não tome Viramune

- se tem alergia à nevirapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já tomou Viramune 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 (de barriga)
- reações de hipersensibilidade (alérgicas)
- inflamação do fígado (hepatite)
- se tiver doença hepática grave
- se teve de parar o tratamento com Viramune no passado devido a alterações da sua função hepática
- se está atualmente a tomar qualquer medicamento contendo o produto natural hipericão (*Hypericum perforatum*). Este produto natural poderá impedir que Viramune funcione adequadamente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viramune.

Durante as primeiras 18 semanas de tratamento com Viramune é muito importante que você e o seu médico estejam atentos a sinais de reações do fígado ou da pele. Estas podem tornar-se graves e mesmo pôr a vida em risco. O risco de desenvolvimento de uma reação deste tipo é maior durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

Se sentir erupção cutânea grave ou hipersensibilidade (reações alérgicas que podem aparecer sob a forma de erupção cutânea) acompanhadas por outros efeitos indesejáveis como

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

DEVE DESCONTINUAR IMEDIATAMENTE A TOMA DE VIRAMUNE E DEVE

CONTACTAR o seu médico IMEDIATAMENTE uma vez que estas reações podem potencialmente colocar a sua vida em risco ou conduzir à morte.

Se teve apenas manifestações ligeiras de sintomas de erupção cutânea sem qualquer outra reação informe o seu médico imediatamente, que o aconselhará sobre a possível interrupção de Viramune.

Se tiver sintomas sugestivos de lesão hepática, tais como

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal (de barriga)

deverá interromper a toma de Viramune e contactar o seu médico imediatamente.

Se sofrer reações hepáticas graves, da pele ou de hipersensibilidade durante a toma de Viramune, NÃO VOLTE A TOMAR Viramune novamente sem o referir ao seu médico. Deve tomar a dose de Viramune tal como prescrito pelo seu médico. Isto é especialmente importante durante os primeiros 14 dias de tratamento (ver mais informação em “Como tomar Viramune”).

Os seguintes doentes têm risco aumentado de desenvolver problemas hepáticos:

- mulheres
- infetados com hepatite B ou C

- testes de função hepática alterados
- doentes não tratados com contagem de células CD4+ mais elevada no início da terapêutica com Viramune (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)
- doentes previamente tratados com uma carga viral VIH-1 plasmática detetável e contagem de células CD4+ elevada, no início da terapêutica com Viramune (mulheres com mais de 250 células/mm³, homens com mais de 400 células/mm³)

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista (doenças definidoras de SIDA), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças auto-imunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças auto-imunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Podem ocorrer alterações na gordura corporal em doentes que recebem a terapêutica de combinação antirretroviral. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal (ver secção 4 “*Efeitos indesejáveis possíveis*”).

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). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, fragilidade grave do sistema imunitário e um índice de massa corporal aumentado, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Se está a tomar nevirapina e zidovudina concomitantemente, por favor informe o seu médico, uma vez que ele poderá necessitar analisar as suas células brancas sanguíneas.

Não tome Viramune após exposição ao VIH, exceto se tiver sido diagnosticado com VIH e se o seu médico lhe disser para o fazer.

Não deve ser utilizada prednisona para o tratamento de uma erupção cutânea relacionada com Viramune.

Se está a tomar contraceptivos orais (“pílula”, por exemplo) ou outros métodos hormonais de controlo da natalidade durante o tratamento com Viramune, deve utilizar um contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativos), para evitar a gravidez e também a transmissão do VIH.

Se estiver a fazer terapia hormonal pós-menopausa, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar ou se lhe for prescrita rifampicina no tratamento da tuberculose, informe o seu médico antes de tomar este medicamento com Viramune.

Os comprimidos de libertação prolongada de Viramune, ou parte dos comprimidos, podem ocasionalmente ser encontrados nas fezes. Apesar de poderem parecer comprimidos inteiros, não se espera que afete a eficácia da nevirapina.

Crianças e adolescentes

Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada pode ser tomado por crianças:

- com idade ≥ 8 anos e peso corporal $\geq 43,8$ kg
- com mais de 3 anos de idade e menos de 8 anos de idade e peso corporal ≥ 25 kg
- com área de superfície corporal $\geq 1,17$ m².

Para crianças mais pequenas, encontra-se disponível uma forma líquida de suspensão oral.

Outros medicamentos e Viramune

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que se encontre a tomar antes de iniciar o tratamento com Viramune. O seu médico poderá ter necessidade de monitorizar se os seus outros medicamentos continuam a atuar e ajustar a dose. Leia atentamente o folheto informativo de todos os outros medicamentos para o VIH que esteja a tomar em combinação com Viramune.

É particularmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente:

- Hipericão (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar a depressão)
- rifampicina (medicamento para tratar a tuberculose)
- rifabutina (medicamento para tratar a tuberculose)
- macrólidos, por ex. claritromicina (medicamentos para tratar infeções bacterianas)
- fluconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- cetoconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- itraconazol (medicamento para tratar infeções fúngicas)
- metadona (medicamento utilizada no tratamento da dependência de opiáceos)
- varfarina (medicamento para reduzir a coagulação sanguínea)
- contraceptivos hormonais (por ex. a “pílula”)
- atazanavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- lopinavir/ritonavir (outra medicação para tratar a infeção por VIH)
- fosamprenavir (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- efavirenz (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- etravirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- rilpivirina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- zidovudina (outro medicamento para tratar a infeção por VIH)
- elvitegravir/cobicistat (outro medicamento para tratar a infeção pelo VIH)

O seu médico vai monitorizar cuidadosamente o efeito de Viramune e de qualquer um destes medicamentos se os estiver a tomar simultaneamente.

Viramune com alimentos e bebidas

Não há restrições na administração de Viramune com alimentos ou líquidos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode vir a sentir cansaço durante o tratamento com Viramune. Tenha precaução na realização de atividades como a condução, a utilização de ferramentas ou máquinas. Caso sinta fadiga deve evitar tarefas potencialmente perigosas como a condução ou a utilização de ferramentas ou máquinas.

Viramune contém lactose

Viramune comprimidos de liberação prolongada contém lactose (açúcar do leite).

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Viramune

Não deve tomar apenas Viramune. Deve tomá-lo com pelo menos dois outros medicamentos antirretrovirais. O seu médico recomendar-lhe-á os medicamentos mais indicados para o seu caso.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem:

Para adultos

A dose é um comprimido de Viramune 200 mg por dia durante os primeiros 14 dias de tratamento (período de indução). Está disponível uma embalagem de Viramune 200 mg comprimidos para este período de início de tratamento. Após 14 dias, a dose usual é um comprimido de liberação prolongada de 400 mg uma vez por dia.

É muito importante que tome apenas 1 comprimido de Viramune por dia, durante os primeiros 14 dias de tratamento (“período de indução”). Se tiver alguma erupção cutânea durante este período, não inicie a toma de Viramune comprimidos de liberação prolongada e consulte o seu médico.

O ‘período de indução’ de 14 dias tem demonstrado reduzir o risco de erupção cutânea.

Os doentes que já estão a tomar comprimidos de liberação imediata ou suspensão oral podem mudar para os comprimidos de liberação prolongada sem período de indução.

Como Viramune deve ser sempre administrado concomitantemente com outros medicamentos antirretrovirais, deve seguir cuidadosamente as instruções para os outros medicamentos. Estes trazem os folhetos informativos nas embalagens.

Viramune está também disponível como suspensão oral (para todos os grupos etários, de peso e de área de superfície corporal).

O tratamento com Viramune deve ser mantido de acordo com as indicações do seu médico.

Conforme explicado em ‘*Advertências e precauções*’, acima, o seu médico deverá proceder à sua monitorização através de testes da sua função hepática e da pesquisa de efeitos indesejáveis tais como erupção cutânea. Dependendo do resultado obtido nestes testes, o seu médico poderá decidir interromper ou suspender o tratamento com Viramune; eventualmente, o seu médico poderá decidir reiniciar o tratamento com uma dose inferior.

Se tiver compromisso renal ou hepático de qualquer grau, por favor, apenas utilize Viramune 200 mg comprimidos ou Viramune 50 mg/5 ml suspensão oral.

Tome os comprimidos de liberação prolongada de Viramune apenas por via oral. Não mastigue os comprimidos. Pode tomar Viramune com ou sem alimentos.

Se tomar mais Viramune do que deveria

Não tome mais Viramune do que o prescrito pelo seu médico assistente e especificado neste folheto. Atualmente existe pouca informação sobre os efeitos de uma sobredosagem com Viramune. Consulte o seu médico se tomou mais Viramune do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Viramune

Tente não esquecer de tomar qualquer dose. Se se aperceber que se esqueceu de tomar uma dose nas 12 horas após a altura da toma, tome a dose em falta logo que possível. Caso se aperceba mais do que 12 horas depois, então tome apenas a dose seguinte à hora normal.

Se parar de tomar Viramune

A toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- aumenta grandemente a eficácia da sua combinação de medicamentos antirretrovirais
- reduz a possibilidade de a sua infeção pelo VIH se tornar resistente aos seus medicamentos antirretrovirais.

É importante que continue a cumprir a terapêutica com Viramune, como acima descrito, a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Se interromper o tratamento com Viramune durante um período superior a 7 dias, o seu médico pedir-lhe-á para reiniciar o período de 14 dias de indução com Viramune suspensão oral (acima descrito), antes de retornar à dose única diária com Viramune comprimidos de libertação prolongada.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Conforme mencionado em “Advertências e precauções” acima, os efeitos indesejáveis mais importantes de Viramune consistem em reações da pele graves e que põem a vida em risco e danos no fígado graves. Estas reações ocorrem predominantemente no decurso das primeiras 18 semanas de tratamento com Viramune. Por conseguinte, trata-se de um período importante que exige uma monitorização cuidadosa pelo seu médico.

Se observar quaisquer sintomas de erupção cutânea, informe o seu médico imediatamente.

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

Se ocorrer uma erupção cutânea e também se sentir doente, deverá parar o tratamento e contactar imediatamente o seu médico.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade (alérgicas). 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 (espasmos brônquicos)
- choque anafilático

As reações de hipersensibilidade podem também ocorrer sob a forma de erupção cutânea com outros efeitos indesejáveis tais como:

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

Informe imediatamente o seu médico caso sofra de erupção cutânea ou qualquer uma das outras reações de hipersensibilidade (alergia). Estas reações podem por a vida em risco.

Foram referidos casos de alterações da função hepática durante o uso de Viramune. Estes incluem alguns casos de inflamação do fígado (hepatite), que podem ser repentinos e intensos (hepatite fulminante) e falência hepática, podendo ambos ser fatais.

Informe o seu médico caso detete qualquer um dos seguintes sintomas clínicos de lesão do fígado:

- perda de apetite
- mal-estar (náuseas)
- vômitos
- pele de cor amarela (icterícia)
- dor abdominal (de barriga)

Os efeitos indesejáveis descritos em baixo ocorreram em doentes a tomar Viramune comprimidos de 200 mg durante os 14 dias do período de indução:

Frequentes (pode afetar até 1 de cada 10 doentes tratados):

- erupção cutânea
- febre
- dor de cabeça
- dor abdominal (de barriga)
- sensação de enjoo (náuseas)
- diarreia
- sensação de cansaço (fadiga)

Pouco frequentes (pode afetar até 1 de cada 100 doentes tratados):

- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- reação alérgica caracterizada por erupção cutânea, inchaço da face, dificuldade em respirar (espasmo brônquico) ou choque anafilático
- reação medicamentosa com sintomas sistémicos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos)
- inflamação repentina e intensa do fígado (hepatite fulminante)
- erupções cutâneas graves e que podem por a vida em risco (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica)
- pele amarelada (icterícia)
- urticária
- líquido sob a pele (angioedema)
- vômitos
- dor muscular (mialgia)
- dor articular (artralgia)
- diminuição do número de glóbulos brancos (granulocitopenia)
- testes da função hepática alterados

- diminuição do fósforo no sangue
- aumento da tensão arterial

Raros (pode afetar até 1 de cada 1000 doentes tratados):

- inflamação do fígado (hepatite)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)

Os efeitos indesejáveis descritos em baixo ocorreram em doentes a tomar Viramune comprimidos de libertação imediata uma vez por dia na fase de manutenção:

Frequentes (pode afetar até 1 de cada 10 doentes tratados):

- erupção cutânea
- dor de cabeça
- dor abdominal (de barriga)
- sensação de enjoo (náusea)
- inflamação do fígado (hepatite)
- sensação de cansaço (fadiga)
- testes da função hepática alterados
- febre
- vómitos
- diarreia

Pouco frequentes (pode afetar até 1 de cada 100 doentes tratados):

- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- reação alérgica caracterizada por erupção cutânea, inchaço da face, dificuldade em respirar (espasmo brônquico) ou choque anafilático
- reação medicamentosa com sintomas sistémicos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos)
- inflamação repentina e intensa do fígado (hepatite fulminante)
- erupções cutâneas graves e que podem por a vida em risco (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- diminuição do número de glóbulos brancos (granulocitopenia)
- pele amarelada (icterícia)
- urticária
- líquido sob a pele (angioedema)
- dor muscular (mialgia)
- dor articular (artralgia)
- diminuição do fósforo no sangue
- aumento da tensão arterial

Quando o Viramune foi utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais, foram também notificados os seguintes acontecimentos:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de plaquetas
- inflamação do pâncreas
- diminuição ou alteração da sensibilidade cutânea

Estes acontecimentos são frequentemente associados a outros agentes antirretrovirais e pode esperar-se que ocorram quando Viramune é utilizado em combinação com outros agentes; no entanto, é pouco provável que estes acontecimentos sejam devidos ao tratamento com Viramune.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

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 para os sintomas de erupção cutânea, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Viramune

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister ou frasco, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Viramune deve ser utilizado nos 2 meses após a abertura do frasco.

Este medicamento não requer condições de conservação especiais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Viramune

- A substância ativa é a nevirapina. Cada comprimido de libertação prolongada contém 400 mg de nevirapina.
- Os outros componentes são: lactose (sob a forma de monohidrato), hipromelose, óxido de ferro amarelo e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Viramune e conteúdo da embalagem

Comprimidos de libertação prolongada amarelos, redondos e biconvexos. Os comprimidos de libertação prolongada têm aproximadamente 9,3 × 19,1 mm, são gravados com V04 num dos lados e com o logotipo da empresa no lado oposto. Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada é apresentado em blisters, com 30 ou 90 comprimidos de libertação prolongada por embalagem. Alternativamente existem frascos de Viramune 400 mg comprimidos de libertação prolongada contendo 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Viramune também está disponível como suspensão oral ou como comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

ou

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>