



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN ACTIVA SOBRE MEDICAMENTOS

NEVIRAPINA:

Advertencias sobre riesgo de hepatotoxicidad y reacciones cutáneas graves

(Marzo 2004)

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

La *nevirapina* es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (TR) con actividad frente al VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y se emplea en el tratamiento de la infección por el VIH. La resistencia vírica se manifiesta rápidamente cuando la *nevirapina* se administra en monoterapia, por lo que se emplea en combinación con otros antirretrovirales.¹

Farmacovigilancia

Advertencias sobre riesgo de hepatotoxicidad

En el año 2000 se reforzaron las advertencias sobre el riesgo de hepatotoxicidad que ya contenía el prospecto de *nevirapina*, debido a la recepción continua de informes de hepatotoxicidad grave, a veces mortal, procedentes de los ensayos clínicos y de la farmacovigilancia de *nevirapina*.^{2,3}

Nuevamente, en febrero de este año, la FDA (United State Food and Drug Administration) notificó a los profesionales de la salud sobre nuevos cambios en el prospecto de *nevirapina*, respecto al agregado de información sobre seguridad.⁴

Advertencias sobre erupciones cutáneas graves

También se ha modificado el prospecto de *nevirapina* para proporcionar información actualizada sobre la aparición de erupciones cutáneas graves durante el tratamiento.²

Reacciones cutáneas graves, con compromiso de la vida del paciente, incluyendo casos fatales (Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidermal tóxica) han tenido lugar con el tratamiento de *nevirapina*.⁵

Dada la gravedad que representan estas advertencias se amplía la información sobre efectos adversos, precauciones, contraindicaciones, dosis, interacciones y advertencias especiales de *nevirapina*.

Reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones

✓ **A nivel hepático**

- **Aumento de transaminasas** (transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)).^{6,7}
- **Hepatotoxicidad**, incluyendo **hepatitis colestásica**, **hepatitis fulminante**, **necrosis hepática** e **insuficiencia hepática**.^{7,8}
- Durante las 6 primeras semanas del tratamiento se produce el mayor riesgo de presentación de efectos adversos. Sin embargo, el riesgo continúa luego de este tiempo y los pacientes deberían ser estrictamente vigilados durante las primeras 18 semanas de tratamiento.^{4,7} En algunos casos el daño hepático progresa a pesar de la interrupción del tratamiento.⁴
- La función hepática debe controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, otra vez a los 3 meses y luego cada 3 a 6 meses. El tratamiento debe interrumpirse si se detectan anomalías moderadas o graves, y se reinstaura con la dosis inicial si la función hepática se normaliza, debe suspenderse definitivamente el tratamiento si las anomalías se repiten o si las alteraciones de la función hepática se acompañan de síntomas que sugieren una reacción de hipersensibilidad. La *nevirapina* debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática y no debe administrarse a enfermos con insuficiencia renal o hepática graves.¹
- Las mujeres y los pacientes con recuentos de células CD4+ elevados tienen aumentado el riesgo de efectos hepáticos adversos. En una revisión retrospectiva, las mujeres con recuentos de células CD4+ > 250 células/mm³, incluyendo mujeres embarazadas que reciben tratamiento crónico para la infección de VIH, tienen un riesgo considerablemente mayor (12 veces) de presentar hepatotoxicidad, en algunos casos fatales. Este grupo de pacientes fue identificado por análisis de recuento de CD4 al momento de iniciar el tratamiento con *nevirapina*.⁸⁻¹⁰
- Aunque la presentación clínica varió de un paciente a otro, entre las características más frecuentes se observaron signos y síntomas prodrómicos inespecíficos de cansancio, malestar, anorexia y náusea, con o sin elevación anormal de las transaminasas séricas. Los síntomas progresaron a ictericia, hepatomegalia, elevación de las transaminasas e insuficiencia hepática en un período de varios días. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis deben buscar atención médica de inmediato, someterse a pruebas funcionales hepáticas e interrumpir el tratamiento lo más pronto posible.²
- Las concentraciones elevadas de transaminasas y los antecedentes de hepatitis B o C crónica incrementan el riesgo de efectos hepáticos adversos.²
- Se han informado casos de hepatotoxicidad grave, e incluso de insuficiencia hepática que requirió trasplante de hígado en un caso, en personas no infectadas por el VIH tratadas con múltiples dosis de *nevirapina* como profilaxis postexposición. Esta es una indicación no aprobada para este medicamento.^{2,7,8}

- En algunos casos las reacciones tóxicas se manifestaron en pacientes que no respetaron la programación de dosis recomendada.⁶

✓ **A nivel cutáneo**

- El **exantema o rash** es el efecto adverso más frecuente de la *nevirapina* (16%, dentro del cual el 6,6 % es de carácter grave) y se produce generalmente dentro de las 6 primeras semanas de tratamiento. Aproximadamente, el 7% de los pacientes se ve obligado a abandonar el tratamiento por esta causa. El exantema está caracterizado por erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulares, con o sin prurito, en tronco, cara y extremidades.⁶
- Se han descrito **reacciones de hipersensibilidad**, como angioedema, urticaria y anafilaxia.^{1,6-8}
- También se han descrito casos de **síndrome de Stevens-Johnson** y, raramente, **necrólisis epidérmica tóxica**, con casos fatales.^{1,6-8}
- La mayoría de los casos graves se producen en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento y el 25% de los pacientes con rash severo requieren hospitalización. Se debe controlar estrictamente a los pacientes tratados con *nevirapina* en relación con reacciones cutáneas graves durante las primeras 8 semanas de tratamiento.^{1,7}
- Los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, hinchazón, mialgias, artralgias o malestar general deberían interrumpir permanentemente el tratamiento con *nevirapina* y buscar atención médica inmediata. Debe indicarse a los pacientes que si aparece algún tipo de rash durante los primeros 14 días de tratamiento no deben incrementar la dosis hasta que el rash desaparezca.^{1,8,10}
- Es esencial seguir estrictamente la dosificación de una vez al día, durante el período de 14 días iniciales, antes de aumentar a la dosificación de dos veces al día.¹⁰ Esta dosificación ha demostrado reducir la frecuencia de rash. Las erupciones cutáneas severas se han asociado con una dosis inicial inapropiada o un retraso en la búsqueda de atención médica cuando los síntomas cutáneos aparecieron.⁷
- El 25% de los pacientes pediátricos desarrollaron rash con dosis de 240mg/m²/día.⁸
- Las mujeres presentan un riesgo significativamente mayor que los hombres de desarrollar rash severo. Más mujeres que hombres interrumpen el tratamiento por la aparición de rash.⁸
- Los pacientes latinos tienden a desarrollar rash con mayor frecuencia que los demás pacientes.⁸
- La administración simultánea de prednisona se asoció con un aumento de la incidencia y gravedad de la erupción durante las primeras seis semanas de tratamiento. Por lo tanto, no

se recomienda el uso de prednisona, para prevenir las erupciones cutáneas causadas por *nevirapina*.²

- Se aconseja no administrar simultáneamente *nevirapina* con otros medicamentos que frecuentemente producen rash. (Ej: abacavir, trimetoprima-sufametoxazol).¹¹
- Los antihistamínicos no parecen ser efectivos en prevenir el rash producido con *nevirapina*.¹¹

✓ Otros efectos adversos

- Gastrointestinales: vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea.
- Osteomusculares: mialgia.
- Neurológicas/ psicológicas: cefalea, somnolencia, fatiga.⁶
- Hematológicas: eosinofilia y neutropenia; neutropenia ha sido informada más frecuentemente en niños que en adultos.⁸
- Fiebre: Ha sido asociada con la monoterapia oral de *nevirapina* en más del 40% de los pacientes. La aparición de fiebre inexplicable fue asociada con un posterior desarrollo de rash.⁸

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la *nevirapina*.

Dosis

Adultos:

La dosis de *nevirapina* que se administra a adultos es de 200 mg una vez al día (cada 24 horas) durante los primeros 14 días y después se incrementa la dosis a 200 mg 2 veces al día (cada 12 horas), siempre que no aparezca ningún exantema.^{1,8,10}

Niños de 2 meses a 8 años:

Los niños de 2 meses a 8 años reciben 4 mg/kg una vez al día (cada 24 horas) durante 14 días y, posteriormente, si no se observa ningún exantema, 7 mg/kg 2 veces al día (cada 12 horas).^{1,8,10}

Niños de 8 a 16 años:

Los niños de 8 a 16 años reciben 4 mg/kg una vez al día (cada 24 horas) durante 14 días y después 4 mg/kg 2 veces al día (cada 12 horas). No debe excederse la dosis total de 400 mg/día.^{1,8,10}

Una dosis alternativa para niños de 2 meses en adelante está basada en la dosis miligramos/metro²:

Iniciar con 120 mg/m² de *nevirapina* una vez al día (máximo 200mg/día) durante 14 días, luego incrementar a 120-200 mg/m² cada 12 horas si es tolerada (máximo 200 mg dos veces al día).⁸

Tanto en adultos como en niños, si se interrumpe el tratamiento durante más de 7 días, debe reanudarse utilizando la dosis más baja en los primeros 14 días como en un nuevo tratamiento.¹

Puede administrarse independientemente de las comidas (con o sin alimento).⁶

Interacciones

La *nevirapina* se metaboliza principalmente mediante la isoenzima CYP3A del citocromo P450. Por consiguiente, compite con otros fármacos metabolizados por este sistema, con el posible resultado de que aumenten las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.¹

En los casos donde se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de *nevirapina*, se aconseja realizar un riguroso seguimiento del paciente en cuanto a la aparición de efectos adversos (rash, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, anormalidades de la función hepática).⁸

- **Ketoconazol, itraconazol, fluconazol**

Hay estudios donde se ha registrado una reducción del área bajo curva (40%) de ketoconazol y aumento de los niveles plasmáticos de *nevirapina* de un 15 al 30%. Evitar la asociación.^{6,7}

Debido a la similitud entre ketoconazol e itraconazol, no se recomienda la administración concomitante de itraconazol con *nevirapina*.⁷

La administración concomitante de fluconazol y *nevirapina* produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de *nevirapina*. En caso de tener que utilizarlos simultáneamente, usar con precaución y realizar un estricto seguimiento del paciente debido a los efectos adversos de *nevirapina*.^{7,12}

- **Cimetidina**

La cimetidina inhibe el metabolismo de *nevirapina*. Las concentraciones plasmáticas de *nevirapina* se incrementaron en un 21% en pacientes que recibieron cimetidina en combinación con *nevirapina*.^{7,12}

- **Antibióticos macrólidos**

Los antibióticos macrólidos (ej: eritromicina) inhiben el metabolismo de *nevirapina*. Las concentraciones plasmáticas de *nevirapina* se incrementaron en un 12% en pacientes que recibieron macrólidos simultáneamente con *nevirapina*.^{7,8,12}

- **Telitromicina**

Telitromicina puede competir con *nevirapina* por el metabolismo del CYP3A4. Esto puede conducir a un incremento de las concentraciones de *nevirapina*, si ambas son administradas simultáneamente.^{7,8}

- **Rifabutina y rifampicina**

La rifabutina y la rifampicina disminuyen la concentración plasmática de la *nevirapina*, probablemente debido a la inducción enzimática.^{1,6,12}

- **Hypericum perforatum**

Hypericum perforatum puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de *nevirapina*. Esta reducción podría conducir al fracaso del tratamiento contra el VIH o desarrollar resistencia viral. El *hypericum perforatum* en todas sus formas, incluyendo infusiones, debería evitarse en los pacientes bajo tratamiento con *nevirapina*.⁷

- **Indinavir, saquinavir**

Inhibidores de la proteasa viral del VIH (indinavir, saquinavir). Hay estudios en los que se ha registrado descenso del área bajo curva (28 % y 27%, respectivamente) de los inhibidores de proteasa.⁶

- **Warfarina**

Puede producirse una pérdida del efecto anticoagulante siendo necesario aumentar la dosis de warfarina.^{6,7}

- **Metadona**

La *nevirapina* induce el metabolismo de la metadona y disminuye la concentración de metadona en el plasma.^{1,7}

- **Anticonceptivos hormonales**

La *nevirapina* puede reducir la concentración plasmática de anticonceptivos hormonales. Aunque se desconoce la significación clínica de esta interacción potencial, aconsejan el empleo de otros métodos anticonceptivos.^{1,12}

- **Equinácea**

La Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán, considera contraindicado el uso de equinácea en pacientes que reciben inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.⁷

Advertencias especiales

- **Embarazo**

Categoría C de la FDA. Los estudios realizados sobre ratas y conejos no evidenciaron efectos teratógenos. No obstante, hubo una reducción del peso fetal en ratas con dosis que produjeron niveles sistémicos de aproximadamente el doble que con dosis terapéuticas humanas. La *nevirapina* atraviesa rápidamente la placenta. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, aunque los datos en animales indican que puede representar

un bajo riesgo de alteraciones en el desarrollo fetal. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.⁶

▪ **Lactancia**

La *nevirapina* se excreta con la leche materna. Existe riesgo de efectos adversos en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración del medicamento. No se recomienda la lactancia materna en pacientes infectados por VIH, ya que existe posibilidad de transmisión del virus al recién nacido.⁶

▪ **Pediatría**

La seguridad y la eficacia del uso de *nevirapina* en niños no se han establecido. La *nevirapina* se metaboliza mas rápidamente en pacientes pediátricos que en adultos. Uso no recomendado en niños.⁶

▪ **Ancianos**

La seguridad y la eficacia del uso de *nevirapina* en ancianos no han sido específicamente evaluados. Por lo que debe utilizarse con precaución.⁶

Especialidades medicinales comercializadas en Argentina ^{13,14}

Nombre comercial	Laboratorio proveedor
Filide	Filaxis
Nerapin	Kampel Martian
Neviralea	Elea
Nevirapina Tuteur	Teva-Tuteur
Protease	Richmond
Ritvir	Rontag
Viramune	Boehringer Ingelheim

Bibliografía

1. Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Martindale - The Complete Drug Reference (Acceso restringido). Acceso:18/03/04 . Fundación González Montaner
2. Organización Panamericana de la Salud. Revista Panamericana de Salud Pública/ Pan Am J Public Health 9(1), 2001. (on line) Acceso: 15/03/04. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/DBI/es/INFORMATION.pdf>
3. United State Food and Drug Administration. 2000 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements (On Line) Acceso: 17/03/04. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/safety00.htm#viramu>
4. United State Food and Drug Administration. 2004 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements (On Line) Ultima actualización: Febrero 2004. Acceso: 12/03/04. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#viramune>
5. United State Food and Drug Administration. Medwatch. SUMMARY OF SAFETY-RELATED DRUG LABELING CHANGES APPROVED BY FDA. May 1998 (On line).

- Acceso: 17/03/04. Disponible en:
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/1998/may98.htm#viramu>
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso:17/03/04 Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
 7. Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso:17/03/04 Disponible en <http://www.cp.gsm.com>
 8. Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Drugdex Drug Evaluation. (Acceso restringido). Acceso:17/03/04. Fundación González Montaner
 9. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. IMPORTANT NEW SAFETY INFORMATION (on line). Última actualización: Febrero 2004. Acceso: 12/03/04. Disponible en:http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune_deardoc_Feb04.pdf
 10. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. EMEA.(on line) Londres. Reino Unido. Última actualización: 05/02/04. Acceso: 16/03/04. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Viramune/Viramune.htm>
 11. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Guidelines: Management of Rash/Hepatic Events with Viramune. (on line) Acceso: 12/03/04. Disponible en:http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune_guidelines.pdf
 12. Ivan H Stockley. Drug Interactions. 5º Edition. Nottingham, UK. Pharmaceutical Press. 1999
 13. Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso:19/03/04 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>
 14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso:22/03/04 Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
-