CM Comité de Medicamentos

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

USO CLÍNICO

Tratamiento de adolescentes y niños de cualquier edad infectados por VIH-1 (**A**).

Transmisión perinatal: los recién nacidos de mujeres infectadas por el virus VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral antes del parto, deberán recibir profilaxis con zidovudina durante 6 semanas, en combinación con tres dosis de nevirapina en la primera semana tras el nacimiento (grado de recomendación A1) (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Con el fin de reducir la frecuencia de exantema, el tratamiento debe iniciarse con dosis más bajas. Habitualmente se administra la mitad de la dosis diaria durante los primeros 14 días, pasando a la dosis total si no aparece eritema cutáneo u otros efectos secundarios a partir de las dos semanas. En los pacientes que presenten exantema durante el periodo inicial, no se debe aumentar la dosis hasta que se haya resuelto el exantema. Sin embargo, no se debe mantener la pauta inicial durante más de 28 días, por el posible riesgo de infraexposición y resistencia al fármaco.

Los pacientes que interrumpan la administración de nevirapina durante más de 7 días deben reiniciar la pauta de dosificación recomendada durante el periodo inicial de 2 semanas.

Dosis pediátricas:

Adolescentes ≥16 años: 200 mg/12 horas. Iniciar con 200 mg una vez al día los primeros 14 días.

Población pediátrica:

Los comprimidos de 200 mg de nevirapina, siguiendo la pauta de dosificación anteriormente descrita, son adecuados para niños mayores, particularmente adolescentes, menores de 16 años y peso superior a 50 kg o cuya superficie corporal sea superior a 1,25 m^2 según la fórmula de Mosteller.

Para niños de este grupo de edad, de peso inferior a 50 kg o cuya superficie corporal sea inferior a 1,25 m^2, hay disponible una forma de dosificación en suspensión oral, que puede dosificarse según el peso o la superficie corporal.

En base a la superficie corporal:

Ficha técnica. Guías para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH:

- 150 mg/m^2 una vez al día durante dos semanas; a partir de entonces de 150 mg/m^2 dos veces al día.
- Niños <8 años: 200 mg/m^2 una vez al día durante dos semanas; a partir de entonces 200 mg/m^2 dos veces al día.
- Niños ≥8 años: 120-150 mg/m^2 una vez al día durante dos semanas; a partir de entonces 120–150 mg/m^2 una vez al día
- Dosis máxima: 200 mg/12 h (dosis de adultos).

En base al peso corporal:

Ficha técnica. Guías para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH:

- <8 años: 4 mg/kg una vez al día durante dos semanas, a partir de entonces de 7 mg/kg dos veces al día.
- ≥8 años: 4 mg/Kg una vez al día durante dos semanas, seguido de 4 mg/Kg dos veces al día.
- No se recomienda la administración en función del peso corporal, sino en base a la superficie corporal.

Prevención de la transmisión perinatal:

La profilaxis debe comenzar lo antes posible después del nacimiento (dentro de las 6 a 12 horas posteriores al parto). Si se confirma la infección por VIH en el recién nacido, se debe suspender la dosis de profilaxis y hacer la transición a un régimen de tratamiento y control.

La nevirapina debe usarse en combinación con zidovudina para el régimen de profilaxis de 2 fármacos. Para el régimen de profilaxis de 3 fármacos, nevirapina se utiliza en combinación con zidovudina y lamivudina.

La decisión de utilizar un régimen de profilaxis de 2 fármacos frente a un régimen de tratamiento preventivo de 3 fármacos debe basarse en la evaluación clínica del riesgo. Se debe consultar con un experto pediátrico en VIH. Para obtener información adicional sobre la estratificación del riesgo y las recomendaciones estratégicas específicas se puede consultar: “Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States” (disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/es/node/9453).

No hay datos de pacientes pediátricos con insuficiencia hepática o renal. En adultos con insuficiencia renal no requiere ajuste de dosis. En pacientes que requieren diálisis se recomienda una dosis adicional después de cada tratamiento de diálisis. Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child-Pugh A, B). Por ausencia de datos, no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Administración:

Nevirapina puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tomarse enteros, sin masticar ni triturar. Para pacientes pediátricos o con dificultad de deglución, existe una solución oral. Los comprimidos y la solución oral son equivalentes, por lo que podrán intercambiarse sin realizar ajuste de dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Readministración a pacientes que hayan requerido una interrupción permanente por exantema grave o hepatitis.

PRECAUCIONES

Exantema: se han producido reacciones cutáneas graves y que suponen un riesgo para la vida, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con nevirapina. Estas han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, con afectación visceral.

Hepatitis: se han notificado casos de hepatotoxicididad, en ocasiones fatal, asociada al tratamiento con nevirapina.

Las reacciones cutáneas graves y la hepatotoxicidad se producen principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Las 18 primeras semanas de tratamiento constituyen un periodo crítico que requiere una estrecha monitorización Los factores de riesgo son sexo femenino, recuentos de células CD4 elevados y carga viral detectable al inicio del tratamiento.

En pacientes pediátricos, estudios recientes indican que hay un incremento del riesgo de *rash* y hepatotoxicidad tres veces mayor en pacientes en los que se inicia nevirapina con un porcentaje de células CD4 >15%.

En pacientes que desarrollen toxicidad hepática, exantema grave o reacción de hipersensibilidad, el tratamiento con nevirapina debe interrumpirse permanentemente.

EFECTOS SECUNDARIOS

El perfil de seguridad de nevirapina en niños es similar al descrito en adultos.

Rash cutáneo (21% pacientes pediátricos), náuseas, cefalea, astenia, dolor abdominal, neutropenia (8,9% niños), granulocitopenia (más frecuente en niños ≥2 semanas a <3 meses de edad que en niños más mayores), anemia (7,4% en niños).

La incidencia de hepatotoxicidad en niños es de un 2,4 %.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La nevirapina es un inductor del citocromo P450, incluido 3 A y 2B6. Puede producirse una autoinducción del metabolismo a las 2-4 semanas de tratamiento.

La nevirapina presenta un elevado potencial de interacciones farmacológicas, por lo que es necesario establecer una estrecha vigilancia de la eficacia/toxicidad de nevirapina y la medicación concomitante.

Se recomienda administrar con precaución con los siguientes grupos de fármacos:

- Otros fármacos antirretrovirales:
  - Los pacientes que reciben nevirapina y zidovudina de forma conjunta, y especialmente los pacientes pediátricos y con infección por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia.
  - No se recomienda la administración con atazanavir, potenciado o no con ritonavir. El tratamiento concomitante produce un mayor riesgo de fracaso virológico, debido al descenso en las concentraciones plasmáticas de atazanavir, y una mayor toxicidad asociada al tratamiento con nevirapina, debido al aumento de las concentraciones plasmáticas. También disminuye las concentraciones plasmáticas de fosamprenavir y saquinavir.
  - Lopinavir-ritonavir: debe aumentarse la dosis cuando se coadministra con nevirapina. En niños debe considerarse el aumento de lopinavir/ritonavir hasta 300/75 mg/m^2 dos veces al día.
  - No se recomienda la administración de nevirapina con otros no análogos de nucleósidos, ya que no se ha demostrado ningún beneficio en relación con la eficacia y presentan toxicidad aditiva.
- Anticoagulantes orales:
  - Posible reducción del efecto anticoagulante. Puede requerir aumento de dosis. Monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina.
  - Antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
  - Puede producirse un descenso en las concentraciones plasmáticas del fármaco anticonvulsivante, nevirapina o ambos. Monitorizar los niveles plasmáticos de antiepiléptico y antirretroviral.
- Antifúngicos azólicos:
  - El uso de ketoconazol no está recomendado. Con fluconazol pueden duplicarse las concentraciones plasmáticas de nevirapina. Elevada incidencia de hepatotoxicidad grave. Con voriconazol, puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de nevirapina o incremento o descenso de las concentraciones plasmáticas de voriconazol.
- Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus):
  - Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus, tacrolimus. Monitorizar niveles/eficacia del inmunospresor. La dosis de ciclosporina y tacrolimus, tras su ajuste, se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo.
- Antibióticos macrólidos:
  - Se ha descrito interacción con claritromicina. Se recomienda sustituir por azitromicina, que presenta un menor perfil de interacciones.
- Antituberculostáticos:
  - Posible menor eficacia de nevirapina cuando se asocia con rifampicina.
- Otros fármacos:
  - No se recomienda la administración conjunta de nevirapina con hipérico o hierba de San Juan.
  - Metadona: pueden disminuir las concentraciones plasmáticas. Vigilar signos y síntomas de abstinencia. Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona.
  - Anticonceptivos hormonales: Las adolescentes en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos orales como único método de anticoncepción, ya que nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas. Se recomienda método anticonceptivo de barrera.

DATOS FARMACÉUTICOS

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la lactosa no deben tomar este medicamento. La suspensión oral contiene sorbitol; por lo que se recomienda administrar con precaución en pacientes diabéticos.

No requiere condiciones especiales de conservación. La suspensión oral debe utilizarse dentro de los 6 meses después de abierto.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Viramune®. Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 13/11/2012]. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011 [consultado el 13/11/2012]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011 [consultado el 13/11/2012]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- US Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States [consultado el 13/11/2012]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf
- Viramune® Product Information. Drugs@FDA [consultado el 13/11/2012]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la

bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).