

NEVIRAPINA: REVISIÓN DE SU FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tuset Creus, M., *Farmacéutico del Servicio de Farmacia*; **Miró Meda, J.M.**, *Doctor en Medicina Especialista Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas*; **Codina Jané, C.**, *Consultor. Jefe de Sección del Servicio de Farmacia*; **Montes Suárez, E.**, *Residente III del Servicio de Farmacia*; **Ribas Sala, J.**, *Doctor en Farmacia. Consultor Senior. Jefe del Servicio de Farmacia.*

Hospital Clínic. Barcelona

Palabras clave:

Nevirapina. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Farmacocinética. Interacciones medicamentosas. Citocromo P450.

Resumen:

La nevirapina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido con actividad antiviral frente al VIH-1. Su biodisponibilidad oral es superior al 90% y puede administrarse junto con alimentos, antiácidos o didanosina.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 60% y sus concentraciones en líquido cefalorraquídeo son del 45% de las plasmáticas. Presenta un extenso metabolismo hepático a través del citocromo P450 y actúa como inductor de las isoenzimas CYP 3A4 y CYP2B6 del mismo, por lo que muchos fármacos que son sustratos de estas enzimas pueden presentar niveles infraterapéuticos. La excreción renal del fármaco inalterado es mínima. Nevirapina se elimina a través de la leche materna y su seguridad en el embarazo no ha sido suficientemente establecida. Es un fármaco bien tolerado siendo el exantema cutáneo la reacción adversa más frecuente. Su dosificación habitual en adultos es de 200 mg al día durante 14 días seguidos de 200 mg cada 12 horas, aunque su larga semivida plasmática (25-30 horas) permite su administración en dosis única diaria.

NEVIRAPINE: REVIEW OF PHARMACOKINETICS AND INTERACTIONS WITH OTHER DRUGS

Key words:

Nevirapine, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. Pharmacokinetics. Drug interactions. Cytochrome P450

Summary:

Nevirapine is a non-nucleoside inverse transcriptase inhibitor with antiviral activity against HIV-1. Its oral bioavailability is greater than 90%, and it can be given together with food, antacids or didanosine. Uptake by plasma protein is 60%, and the concentration in cerebrospinal fluid is 45% of the plasma concentration. The drug is extensively metabolized in the liver via cytochrome P450, and acts as an inducer of its CYP3A4 and CYP2B6 isoenzymes; thus many drugs that are substrates for these enzymes may fail to reach therapeutic levels. Renal excretion of unaltered drug is minimal. Nevirapine is eliminated via maternal milk, and its safety during pregnancy has not been sufficiently well established. It is well tolerated, the most frequent adverse reaction being cutaneous exanthema. The habitual dosage in adults is 200 mg per day during 14 days, followed by 200 mg every 12 h, although its long half-life in plasma (25-30 h) makes its possible to use a single daily dose.

Farm Hosp 1999; 23: 14-23

INTRODUCCIÓN

La nevirapina (BI-RG-587) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (INNTI) con actividad frente al VIH-1. Estructuralmente es un miembro del grupo de las dipiridodiazepinonas ($C_{15}H_{14}N_4O$; PM 266.3). La nevirapina actúa por un mecanismo de inhibición no competitiva reversible (1). Se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) causando una alteración del lugar catalítico del enzima (2) y bloqueando

Correspondencia: M. Tuset Creus. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. c/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
E-mail: ccodina@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 19-11-98

las actividades de la ADN polimerasa, ARN-dependientes y ADN-dependientes. A diferencia de los análogos de nucleósidos, no necesita fosforilarse, por enzimas celulares para ser activa frente al VIH-1 (3, 4). La DI_{50} es de 0,0025-0,025 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\mu\text{g/ml}$ equivale aproximadamente a 3,9 μM), con una citotoxicidad baja, lo que refleja un alto índice terapéutico (1,5). La nevirapina (NVP) no inhibe la TI del VIH-2 ni las DNA-polimerasas eucarióticas α , β , γ y δ . En cultivos celulares la nevirapina mostró actividad sinérgica frente al VIH en combinación con AZT, ddI, d4T, 3TC o saquinavir (1, 6).

Nevirapina se comercializa en tabletas de 200 mg para su administración oral y en suspensión para uso pediátrico. Es un fármaco bien tolerado, con una buena absorción oral y se puede administrar con comida, antiácidos o didanosina (1, 7). Presenta un extenso metabolismo hepático a través del complejo enzimático P450, actuando a este nivel como inductor enzimático por lo que puede originar bastantes interacciones farmacocinéticas de interés clínico (1, 8). Sus principales características farmacocinéticas se resumen en la tabla 1.

ABSORCIÓN

La biodisponibilidad de la nevirapina es mayor del 90%, no modificándose con la administración de alimentos, antiácidos o didanosina. Tras la administración a 24 voluntarios sanos de 200 mg de nevirapina en ayunas, con un desayuno alto en grasa o antiácidos, el área bajo la curva (ABC) fue similar en todos los casos (1, 7). El ABC de la nevirapina tampoco se modificó tras su administración con didanosina (que contiene en su formulación un agente tamponador alcalino) en seis pacientes infectados por VIH (1).

Tras la administración de dosis únicas orales de 100, 200 y 400 mg a pacientes adultos VIH positivos, se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de 0,9-1,7 $\mu\text{g/ml}$, 1,5-2,5 $\mu\text{g/ml}$ y 2,9-3,4 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, entre media hora y ocho horas posteriores a su administración. El tiempo necesario para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) fue más prolongado cuanto mayor fue la dosis de nevirapina administrada. Para una dosis única de 200 mg $T_{\text{máx}}$ fue de cuatro horas (9). Se obtuvieron picos secundarios entre las tres y 12 horas y entre las 24 y 28 horas tras la administración, los cuales reflejan la existencia de circulación enterohepática (9). Tras la administración de dosis únicas de 12,5 a 400 mg de nevirapina se mantuvieron concentraciones plasmáticas elevadas (como mínimo un 80% de la $C_{\text{máx}}$) durante aproximadamente 24 horas (9). Al cabo de siete días tras la administración de dosis únicas entre 200 y 400 mg se mantenían unos niveles plasmáticos de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/ml}$ (9). Las ABC promedio tras la administración de dosis únicas de 200 y 400 mg de nevirapina fueron de 135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y de 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectivamente (6, 9).

En niños, en un ensayo clínico en fase I se administraron dosis únicas de 7,5, 30 y 120 mg/m^2 a niños de

Tabla 1. Principales características farmacocinéticas de la nevirapina (1, 4, 7, 9-11, 13, 20, 29, 32, 34, 36-39)

Dosis y parámetros farmacocinéticos

Dosis adulto: 200 mg/día durante 14 días, aumentando posteriormente a 200 mg/12 h oral, con o sin comida (esta pauta de inicio ha reducido la incidencia de exantema).

Dosis niño: 120 $\text{mg/m}^2/24$ h durante 28 días, seguido de 200 $\text{mg/m}^2/12$ h en niños <9 años y de 120 $\text{mg/m}^2/12$ h en niños >9 años.

Biodisponibilidad: >90%.

Pico sérico: (tras dosis única de 200 mg): 1,5-2,5 $\mu\text{g/ml}$.
(tras dosis única de 400 mg): 2,9-3,4 $\mu\text{g/ml}$.

Vida media: 45 horas (dosis única).
25-30 horas (dosis múltiples).

Fijación proteica: 60%.

Vd: 1,21 \pm 0,09 l/kg.

Eliminación: es metabolizado por el citocromo P450; 80% excretado en orina (metabolitos hidroxilados y glucuronidados, <3% sin alteración) y 10% en heces.

Dosis en situaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal. En el embarazo, la FDA lo ha clasificado en la categoría C.

Interacciones farmacocinéticas

Nevirapina actúa como inductor del CYP3A4 y del CYP2B6, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de este sistema enzimático. Por otro lado, la concentración sérica de nevirapina, también puede modificarse dependiendo de si los fármacos que se toman simultáneamente inducen o inhiben su metabolismo.

Fármacos que disminuyen la concentración sérica de nevirapina: rifabutin (-16%), rifampicina (-37%).

Fármacos que aumentan la concentración sérica de nevirapina: eritromicina (+12%), cimetidina (+21% $C_{\text{mín}}$).

Nevirapina puede disminuir la concentración sérica de los siguientes fármacos: anticonceptivos orales*, nelfinavir (-0% a -50%), indinavir (-28%), saquinavir (-27%) y ketoconazol (-63%).

No se han detectado interacciones clínicamente significativas de nevirapina con análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa, ritonavir, dapsona, cotrimoxazol, antiácidos y alimentos.

* Interacciones potenciales, no hay estudios farmacocinéticos; entre paréntesis se muestra el porcentaje de variación del ABC.

nueve meses a 14 años de edad. Se obtuvieron $C_{\text{máx}}$ (dentro de las primeras cuatro horas post-administración) de 0,3, 0,7 y 2,9 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente para las dosis anteriores, lo que supone unas concentraciones de 27, 72 y 263 veces la CI_{50} . El aclaramiento fue de 0,9 l/ m^2/h (36,8 ml/Kg/h) y la vida media de eliminación en fase terminal fue de 24,8 horas (10).

Tras la administración en adultos de dosis múltiples de 50 y 200 mg/día, al alcanzar el estado de equilibrio estacionario se obtuvieron $C_{\text{máx}}$ de 1,8 y 3,6 $\mu\text{g/ml}$ y concentraciones plasmáticas mínimas ($C_{\text{mín}}$) de 1,1 y 1,9 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (11). Con un régimen de 400 mg/día (en una única administración) se obtuvieron una $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ en estado de equilibrio (a los 14-15 días de iniciado el tratamiento) de 7,2 \pm 1,4 $\mu\text{g/ml}$ (27,1 \pm 5,3 μM) y 4,0 \pm 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (15,8 \pm 4,5 μM), respec-

tivamente (12). La $C_{mín}$ alcanzada es muy superior a la DL_{50} de la mayoría de aislados clínicos y de laboratorio.

Tras la administración en niños de dosis múltiples de 120-240 mg/m²/día, el aclaramiento plasmático fue de 1,5 a dos veces mayor al obtenido con dosis únicas. Como consecuencia, las $C_{mín}$ que se obtenían eran menores a las que se habían predicho según los estudios con dosis únicas. El aclaramiento en los niños fue mayor que en adultos y se correlacionó inversamente con la edad, lo que llevó a los investigadores a administrar dosis de 200 mg/m² dos veces al día a los niños menores de nueve años, mientras que los mayores de nueve años recibieron 120 mg/m² dos veces al día, para obtener concentraciones plasmáticas alrededor de 3-5 µg/ml (10).

DISTRIBUCIÓN

La nevirapina es un compuesto muy lipófilo y no se encuentra ionizada al pH fisiológico. Estudios en animales muestran su amplia distribución en los tejidos corporales y su paso a través de la barrera hematoencefálica (13, 14). Tras la administración intravenosa a voluntarios sanos, el volumen de distribución (Vd) fue de 1,21±0,09 l/kg (1). El volumen de distribución de nevirapina ajustado al peso (Vd/F) fue superior en los pacientes del sexo femenino (1,54 l/kg) que en los del sexo masculino (1,38 l/kg), según un estudio en fase I realizado en voluntarios sanos (15 mujeres y 15 hombres). Sin embargo, esta diferencia fue compensada por una vida media en fase terminal ligeramente más corta en el sexo femenino, con lo que no se obtuvieron diferencias significativas en ambos sexos respecto a las concentraciones plasmáticas y el aclaramiento de nevirapina después de la administración de dosis únicas o múltiples (1).

Este compuesto atraviesa la barrera placentaria (>99% de la concentración plasmática) y aparece en la leche materna (76% de la concentración plasmática) (1, 14). Su grado de unión a proteínas plasmáticas es del 50-60% en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 1-10 µg/ml (1, 4, 9). Nevirapina presenta un paso a través de la barrera hematoencefálica mayor al del resto de antirretrovirales según un modelo *in vitro* (nevirapina >> amprenavir > ddI, d4T, ddC, AZT > indinavir > saquinavir) (15, 16). La concentración de nevirapina en líquido cefalorraquídeo (LCR) en humanos es del 45% (±5%) de la concentración plasmática (aproximadamente la misma proporción de fármaco no unido a proteínas plasmáticas) (1, 17). Sin embargo, en un estudio en pacientes pediátricos en estudio avanzado, la reducción de la carga viral en plasma no se correlacionó con la reducción de la carga viral en LCR (18).

ELIMINACIÓN

La nevirapina se metaboliza principalmente en el hígado, existiendo un ciclo enterohepático. La excreción urinaria de fármaco inalterado es mínima. Nevirapina autoinduce su propio metabolismo de modo que su semivida de eli-

minación pasa de aproximadamente 45 horas tras dosis únicas a 25-30 h tras dosis múltiples de 200-400 mg/día (1).

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos sugieren que la nevirapina sufre un extenso metabolismo hepático a través de varias subfamilias del citocromo P450, principalmente por hidroxilación, siendo su principal metabolito la hidroximetilnevirapina (1, 19). La mayor parte de metabolitos los genera la subfamilia CYP3A4 del complejo enzimático P450 que transforma la nevirapina a derivados hidroxilados: 2-hidroxi, 3-hidroxi, 8-hidroxi y 12-hidroxi-nevirapina. La subfamilia CYP2B6 también contribuye de manera significativa a la formación de 3-hidroxi-nevirapina. Parece que la subfamilia CYP2D6 puede contribuir también al metabolismo *in vitro* de la nevirapina, aunque de forma menos importante que la observada en las subfamilias CYP3A y CYP2B6 (4).

En un estudio de ocho voluntarios sanos en que se administró nevirapina 200 mg cada 12 horas hasta alcanzar el estado de equilibrio estacionario, seguido de 50 mg de nevirapina marcada con ¹⁴C se recuperó un 91,4% de la dosis administrada. El porcentaje recuperado a través de orina y heces fue del 81% y 10%, respectivamente. De los compuestos radioactivos recuperados en orina más del 80% eran conjugados con ácido glucurónico y metabolitos hidroxilados. Tan sólo una pequeña fracción (<3% de la dosis administrada) se recuperaba inalterada a través de la orina, lo que sugiere que la excreción renal de fármaco inalterado tiene un papel minoritario en la eliminación del fármaco mientras que el metabolismo hepático a través del citocromo P450, la glucoronconjugación y la excreción urinaria de los metabolitos serían la vía principal de biotransformación y eliminación de nevirapina en humanos (1).

La nevirapina actúa como inductor de la isoenzima 3A4 y de la 2B6 del citocromo P-450 (1, 8, 20, 21). El efecto inductor máximo se produce tras 2-4 semanas de iniciar la terapia en dosis múltiple. Este hecho es muy importante desde el punto de vista clínico ya que muchos fármacos que se administran a los pacientes infectados por el VIH, también se metabolizan por este complejo enzimático (substratos) con lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse reducidas a niveles infraterapéuticos (ver tablas 1, 2 y 3) y el apartado 7 sobre *Interacciones farmacocinéticas*). La nevirapina induce además su propio metabolismo y su aclaramiento se incrementa 1,5-2 veces al pasar por una dosis única de tratamiento de 2-4 semanas con 200-400 mg/día. Como consecuencia de esta autoinducción, su semivida de eliminación en fase terminal pasa de 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de un régimen de dosis múltiples con 200-400 mg/día. El proceso de inducción enzimática parece ser completo después de transcurridas dos semanas de tratamiento continuado (4, 11).

FARMACOCINÉTICA EN SITUACIONES ESPECIALES

No se dispone de datos farmacocinéticos con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal (1).

Tabla 2. Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los sustratos sobre los que éstos actúan (34)

Familia	Subfamilia	Enz	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP1	A	1/2	Cafeína Clozapina Imipramina Nelfinavir? Paracetamol Tacrina Teofilina R-Warfarina	Fenitoína Fenobarbital Omeprazol Rifampicina Ritonavir Humo del tabaco Ahumados	Cimetidina Diltiazem Eritromicina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Quinolonas Zumo de pomelo
			CYP2	A	6
	B	6	Ciclofosfamida, Efavirenz, Nevirapina	Nevirapina	
	C	8/9/10	AINEs (Diclofenaco, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno, Piroxicam) Dapsona Fenitoína Tolbutamida S-Warfarina Nelfinavir?	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Rifampicina	Amiodarona Atovaquone Cimetidina Cotrimoxazol Delavirdine Fenilbutazona Fluconazol Fluvastatina Isoniazida Ritonavir Metronidazol
		19	Diazepam Metadona Nelfinavir Omeprazol Proguanil		Delavirdine Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Omeprazol Tranilcipromina
	D	6	<i>Antidepresivos tricíclicos</i> (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina) <i>Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina</i> (Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetila, Sertralina) <i>Antiarrítmicos clase I</i> (Encainida, Flecainida, Mexiletina, Propafenona) <i>B-bloqueantes</i> (Metoprolol, Propranolol, Timolol) <i>Neurolépticos</i> (Clozapina, Flufenazina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidona, Tioridazina) <i>Opiáceos</i> (Codeína, Destrometorfano) <i>Otros:</i> Astemizol, Extasis, Fenformina, Metoxianfetamina, Delavirdine, Nelfinavir, Nevirapina, Ritonavir	?	Cimetidina Fluoxetina Haloperidol Paroxetina Propafenona Quinidina Ritonavir Tioridazina
	E	1	Etanol, Nelfinavir? , Paracetamol	Etanol Isoniazida	Cimetidina Isoniazida Ketoconazol
CYP3	A	3, 4, 5	Antagonistas del calcio (Diltiazem, Felodipino, Nifedipina, Verapamilo) Antiarrítmicos (Amiodarona, Lidocaína, Quinidina) Anticonceptivos Antifúngicos imidazólicos (itraconazol, ketoconazol) Antihistamínicos (Astemizol, Loratadina, Terfenadina) Benzodiacepinas (Alprazolam, Diacepam, Midazolam, Triazolam) Carbamazepina	Carbamacepina Rifampicina Fenobarbital Fenitoína Rifabutina Dexametasona Nevirapina Efavirenz	Antifúngicos imidazólicos Cimetidina Delavirdine Efavirenz Fluvoxamina Isoniazida Diltiazem Verapamil

Tabla 2. Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los sustratos sobre los que éstos actúan (34). (Continuación.)

Familia	Subfamilia	Enz	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP3	A	3,4,5	Cisaprida Citostáticos (Alcaloides de la vinca, Tamoxifeno, Taxol) Corticosteroides (Etinilestradiol, Cortisol, Testosterona) Dapsona INNTI Inhibidores de la proteasa Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimus) Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Metadona) Lovastatina Macrólidos		Eritromicina Fluoxetina Inh. Proteasa Nefazodona Zumo de pomelo

Aparecen en negrita los fármacos antirretrovirales. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: nevirapina, delavirdina y efavirenz; Inhibidores de la proteasa: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir y amprenavir.

La farmacocinética de nevirapina en adultos infectados por VIH no parece variar en función de la edad (intervalo 18-68 años). De todas maneras, no ha sido extensamente estudiada en pacientes mayores de 65 años (1).

En pacientes pediátricos el metabolismo es más rápido que en los adultos, con un aclaramiento de 36,8 ml/kg/h y una vida media de eliminación en fase terminal de 25 h. Los datos sugieren que los niños menores de nueve años tienen un aclaramiento de nevirapina más rápido (1, 10).

En mujeres embarazadas los resultados preliminares de un estudio farmacocinético (ACTG 250) efectuado en

10 gestantes infectadas por VIH-1, a las que se administró una dosis oral única de 100 o 200 mg de nevirapina unas seis horas antes del parto, indican que la nevirapina atraviesa la placenta y se detecta en la leche materna (1). En otro estudio de ocho recién nacidos de siete mujeres gestantes para determinar la seguridad y la farmacocinética de nevirapina, se administró 200 mg a las madres durante el parto y 2 mg/kg oral a los recién nacidos a las 48-72 horas de vida. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina a los siete días de vida fueron de 216 ng/ml (intervalo: 112-275 ng/ml), concentraciones de 5 a 50 ve-

Tabla 3. Principales familias y subfamilias de las UDP-glucuroniltransferasas (UDPGT), inductores e inhibidores enzimáticos y sustratos sobre los que éstos actúan (34).

Familia	Subfamilias	Sustratos	Inductores	Inhibidores
UDPGT	UDPGT1 UDPGT2	AINEs ^a Amitriptilina Atovaquone Benzodiazepinas ^c Betabloqueantes ^d Clofibrato Cloranfenicol Codeína Difenoxilato Etinilestradiol Lamotrigina Morfina Naloxona Paracetamol Propofol Teofilina Valproato Zidovudina	Fenobarbital Nelfinavir ^e Rifampicina Rifabutina Ritonavir ^d y potencialmente otros inductores	AINEs ^a Antihistamínicos-H2 ^b Benzodiazepinas ^c Clofibrato Codeína Fenitoína Fluconazol Interferón beta Morfina Probenecid Valproato

^aÁcido acetilsalicílico, diflunisal, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno.

^bCimetidina, ranitidina, famotidina.

^cLorazepam, oxazepam, temazepam.

^dAlprenolol, oxprenolol.

^eComo el ritonavir y en menor medida el nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y la oxidación es un paso previo al de la glucuroconjugación, en algunos sustratos como la amitriptilina o los betabloqueantes pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas al predominar el efecto inhibidor sobre el citocromo P450 sobre el efecto inductor de la glucuroconjugación.

ces superiores a la DI_{50} . Los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron: $T_{máx}$: 12 h, vida media: 36,8 h, $C_{máx}$: 1.355 ng/ml, ABC: 55.439 ng.h/ml, CI/F: 36,08 ml/Kg/h, Vd/F 2,33 l/kg. No se observó toxicidad ni en las madres ni en los niños (22, 23). La relación entre las concentraciones de nevirapina (NVP) cordón umbilical/plasma materno fue de 0,75 (24).

La farmacocinética de la nevirapina no se modifica con la raza del paciente. Los datos procedentes de diversos ensayos clínicos que incluyeron pacientes hispanos, caucásicos y de raza negra no mostraron cambios significativos en las $C_{mín}$ en estado de equilibrio estacionario después de un tratamiento prolongado con 400 mg/día de nevirapina ($C_{mín}$ de 4,7 μ g/ml en negros; 3,8 μ g/ml en hispanos y 4,3 μ g/ml en caucásicos) (1).

DOSIFICACIÓN

Adultos y niños mayores de 16 años: la dosis recomendada es de 200 mg/día durante los primeros 14 días seguido de 200 mg cada 12 horas, en asociación con otros agentes antirretrovirales. Es preciso mantener este esquema posológico ya que así se reduce la frecuencia de exantema (1). Dadas las características farmacocinéticas de la nevirapina es posible su administración en **dosis única diaria** (9). Los estudios realizados con este régimen posológico muestran resultados satisfactorios (25-28).

Debe suspenderse el tratamiento con nevirapina en caso de que los pacientes presenten un exantema grave. También deberá interrumpirse su administración en los pacientes que presenten anomalías moderadas o graves de la función hepática (excepto la elevación aislada de la rama glutamiltranspeptidasa-GGT-) (1). Los pacientes que reinicien el tratamiento con nevirapina tras más de siete días de interrupción deberán seguir el mismo esquema posológico recomendado anteriormente (1).

Niños menores de 16 años: aunque no existen suficientes datos sobre eficacia y seguridad de nevirapina en este grupo de población, aunque los estudios realizados han mostrado resultados favorables (10, 29). La administración de una dosis diaria de hasta 400 mg/m² en un estudio en fase I realizado en 24 pacientes pediátricos fue bien tolerada. Debido a que el aclaramiento de la nevirapina es inversamente proporcional a la edad, a los niños menores de nueve años se les administró una dosis de 200 mg/m²/12 h mientras que los mayores de nueve años recibieron 120 mg/m²/12 h. Cuando se vio en adultos que administrando la mitad de dosis durante las primeras dos semanas de tratamiento se reducía la incidencia de exantema cutáneo, se aplicó también esta reducción de dosis a los niños de manera que durante los primeros 28 días de tratamiento se administraban tan solo 120 mg/m²/día (10). Otro estudio evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con zidovudina (180 mg/m² cada ocho horas), didanosina (120 mg/m² cada 12 horas) y nevirapina (120 mg/m² una vez al día durante 28 días y seguido de 200 mg/m² cada 12 horas) en ocho niños de dos a 16 meses de edad infectados por VIH-1 por transmisión mater-

nofetal. Este régimen fue bien tolerado y los resultados a nivel clínico y virológico fueron buenos (similares a los obtenidos en adultos sin terapia antirretroviral previa) (29).

Insuficiencia renal y hepática: la farmacocinética de nevirapina no ha sido evaluada en pacientes con alteración hepática o renal, por lo que no se dispone de datos que permitan recomendar una dosis de nevirapina en estos pacientes (1). Sin embargo, ya que la nevirapina se metaboliza en el hígado y se excreta por el riñón, debe tenerse especial cuidado en los pacientes con alteración importante de las funciones hepática o renal.

Embarazo y lactancia: No se han observado malformaciones relacionadas con el tratamiento con nevirapina en estudios realizados con conejos y ratas grávidas. Se realizó un estudio en mujeres gestantes que habían recibido tratamiento con nevirapina (durante dos a 31 semanas) en el período de embarazo junto con AZT y otro análogo de nucleósidos. Los recién nacidos de las ocho mujeres que habían dado a luz no presentaron anomalía alguna (30). En otro estudio en ocho recién nacidos de siete mujeres gestantes para determinar la seguridad y la farmacocinética de nevirapina, se administró 200 mg a las madres durante el parto y 2 mg/kg oral a los recién nacidos a las 48-72 horas de vida. No se observó toxicidad ni en las madres ni en los niños (22, 23). Sin embargo, no existen suficientes estudios en este campo por lo que nevirapina debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Este fármaco ha sido clasificado por la FDA en la categoría C (1). No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con nevirapina debido a la eliminación de este fármaco a través de la leche materna y al riesgo de transmisión del VIH (1).

Nuevos regímenes de dosificación: la larga vida media de nevirapina en estado de equilibrio estacionario (25-30 h) permite su dosificación una vez al día facilitando la adherencia al tratamiento (26). Algunos estudios con nevirapina (400 mg) asociada a didanosina (400 mg) y lamivudina (300 mg) en **dosis única diaria** (justificada para los dos últimos por la larga semivida plasmática de sus formas trifosfato) han mostrado resultados satisfactorios (25), incluso aplicado a pacientes drogadictos (27) y otros grupos con baja adherencia al tratamiento (28), por lo que este régimen constituye una alternativa terapéutica razonable para este tipo de pacientes. Las $C_{mín}$ alcanzadas con 400 mg una vez al día (4 μ g/ml) fueron 251 veces superiores a la CI_{90} para la cepa salvaje del virus y similares a las obtenidas con 200 mg cada 12 horas (4,1-4,6 μ g/ml). Al comparar la frecuencia de efectos adversos con ambos regímenes de dosificación, sólo se observó una mayor incidencia de exantema en aquéllos pacientes que no habían recibido la mitad de dosis durante las dos primeras semanas (26).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CON OTROS FÁRMACOS

En general, muchos fármacos que se administran a los pacientes infectados por el VIH se metabolizan a través

del citocromo P-450 (substratos) o pueden ser inductores o inhibidores del mismo con lo que pueden verse modificadas sus concentraciones plasmáticas a niveles infraterapéuticos o tóxicos (tablas 2 y 3) (8, 31-34). Este complejo enzimático está formado por numerosas familias y subfamilias de enzimas, siendo las más importantes las siguientes: CYP1 (isoenzimas 1A1/2), CYP2 (isoenzimas 2C9/10, 2C19, 2D6, 2E1) y CYP3 (isoenzimas 3A3, 3A4 y 3A5) (31, 33). Los inductores del citocromo P450 aumentan su actividad enzimática como consecuencia de inducir al gen que lo codifica y aumentar la transcripción a ARN-mensajero, lo que aumenta la síntesis de proteínas del citocromo (35). Esto origina una disminución de la concentración plasmática de los compuestos (substratos) que se metabolizan a través de este complejo enzimático. Este proceso tarda varias semanas en alcanzar su máxima actividad. La carbamazepina, la fenitofina, el fenobarbital, la dexametasona y las rifamicinas (rifampicina y en menor medida rifabutin) son los ejemplos clásicos de compuestos inductores (tablas 2 y 3). Por el contrario, la inhibición del citocromo P450 es competitiva, dependiente de las concentraciones del inhibidor, y de instauración inmediata por lo que origina un aumento de la concentración plasmática de los compuestos (substratos) que se metabolizan a través de este complejo enzimático, pudiendo aparecer los efectos indeseables de estas interacciones en las primeras horas. La cimetidina, los macrólidos y los imidazoles (en especial el ketoconazol) son los ejemplos clásicos de compuestos inhibidores (tablas 2 y 3) (35).

La mayoría de interacciones de nevirapina vienen determinadas por su metabolismo a través del complejo enzimático hepático P450 ya que actúa como inductor de la isoenzima 3A4 y potencialmente de la 2B6 del mismo por lo que los fármacos que son substratos de estas isoenzimas pueden ver reducidas sus concentraciones plasmáticas a niveles subterapéuticos. Por otro lado, como nevirapina se metaboliza a través de las isoenzimas 3A4, 2B6 y, en menor proporción, 2D6, los fármacos que actúan como inductores de estas isoenzimas podrán reducir las concentraciones plasmáticas de nevirapina disminuyendo su eficacia terapéutica, mientras que aquéllos que son inhibidores de los mismos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de nevirapina pudiendo incrementar su toxicidad (1).

A continuación se describen las interacciones medicamentosas que existen entre nevirapina y otros antirretrovirales, antimicrobianos y fármacos en general (1, 4, 7, 8, 13, 20, 32, 34-39).

INTERACCIONES CON LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

No se requiere ajuste de dosis cuando nevirapina se toma asociada a AZT, ddI, ddC, d4T (4, 40) o 3TC (41).

Al agrupar los datos de AZT procedentes de dos estudios en pacientes con infección por VIH-1 que recibieron 400 mg diarios de nevirapina solos o asociados a 200-300 mg/día de ddI o a 0,375-0,75 mg/día de ddC con un tratamiento de base con AZT, se observó que la nevirapina daba lugar a un descenso no significativo del 13% en la ABC de AZT y a una elevación no significativa del 5,8% de la C_{máx} de AZT. En un subgrupo de pacientes (n=6), a los cuales se administraron 400 mg/día de nevirapina y ddI con un tratamiento de base con AZT, la nevirapina dio lugar a un descenso significativo del 32% en la ABC de AZT y a un descenso no significativo del 27% de la C_{máx} de AZT. Por el contrario AZT no modificó la farmacocinética de la nevirapina. En un estudio cruzado, la nevirapina no modificó la farmacocinética en estado de equilibrio del ddI (n=18) o del ddC (n=6) (1). En un estudio de nevirapina asociada a d4T y nelfinavir a las dosis habituales, la nevirapina no modificó sus parámetros farmacocinéticos del d4T y viceversa (40). Al asociar nevirapina con 3TC a las dosis habituales se observó un aumento no significativo en las concentraciones plasmáticas de 3TC (41).

Inhibidores de proteasa

La nevirapina disminuye la concentración de estos fármacos. Sin embargo, la asociación de nevirapina con ritonavir no requiere ajuste de dosis porque la interacción no se considera clínicamente relevante. Por el contrario no se recomienda asociarla con saquinavir. Finalmente, cuando se combina con indinavir o nelfinavir, se recomienda aumentar la dosis de éstos fármacos a 1.000 mg cada 8 horas.

Los resultados de un ensayo clínico con nevirapina y ritonavir (RTV, 600 mg dos veces al día utilizando un régimen de aumento gradual de la dosis) indicaron que su administración conjunta da lugar a un descenso medio del 11% de la ABC del RTV y una disminución no significativa del ABC de la NVP. No se requieren modificaciones de dosis de ninguno de ambos fármacos cuando se administran conjuntamente (1, 20).

Los resultados de un ensayo clínico con nevirapina (pauta habitual) y saquinavir (SQV, cápsulas de gelatina dura, 600 mg tres veces al día) indicaron que su administración simultánea produce una reducción media del 27% (p<0,03) del ABC del SQV y una reducción insignificante (3%) de la ABC de la NVP (39). Debido a la baja biodisponibilidad del saquinavir, no se recomienda asociarlo a la nevirapina en su formulación con cápsulas de gelatina dura (13). El tratamiento combinado con nevirapina, saquinavir y ritonavir mostró buenos resultados virológicos e inmunológicos incluso aplicado como terapia de rescate en pacientes con fallo terapéutico tras indinavir o ritonavir (42).

Los resultados de un ensayo clínico con nevirapina (200 mg/24 h durante 14 días y aumentando a 200 mg/12 h posteriormente) e indinavir (IDV, 800 mg cada ocho horas) indicaron que su administración simul-

tánea produce un descenso del 11% en la $C_{máx}$ de indinavir, un 38% la $C_{mín}$, un 28% en el ABC (43) y una disminución no significativa (<10%) de la ABC de la NVP. Se recomienda aumentar la dosis de IDV hasta 1.000 mg cada ocho horas (1, 21, 44).

Dos estudios farmacocinéticos con nevirapina y nelfinavir han mostrado resultados contradictorios. En el primero de ellos, que incluyó 12 pacientes, se iniciaba en el día «0» d4T (30-40 mg dos veces al día) + nelfinavir (750 mg tres veces al día). El día «+8» se añadía nevirapina (200 mg/día durante 14 días seguido de 200 mg dos veces al día). Los días «+7» y «+36» se tomaron muestras para el análisis farmacocinético. No se modificaron la $C_{máx}$, $C_{mín}$ y ABC del nelfinavir y éste sólo aumentó ligeramente el ABC de la nevirapina (40, 45). En cambio, en el segundo estudio, que incluyó tres pacientes, en el que se administró nelfinavir (750 mg tres veces al día) hasta llegar al estado de equilibrio estacionario, seguido de la adición de nevirapina y toma de muestras al cabo de 24 días, los datos sugerían un grado variable de interacción, con una reducción del 46% en el ABC de nelfinavir. Estos autores recomiendan la dosis de nelfinavir a 1.000 mg c/8 h (46).

No se observó un incremento de riesgos relacionados con la seguridad en la administración simultánea de NVP con cualquiera de estos inhibidores cuando se utilizaron en asociación.

Interacciones con otros antimicrobianos

Imidazoles: en un estudio en pacientes infectados por VIH al asociar nevirapina (200 mg cada 12 horas) con ketoconazol (400 mg una vez al día) se produjo una reducción del 62,8% en el ABC del ketoconazol (de 44,9 a 15,4 $\mu\text{g/ml}$) y una reducción del 39,5% en la $C_{máx}$ del ketoconazol (de 6,72 a 4,20 $\mu\text{g/ml}$) debido a un efecto inductor de su metabolismo, por lo que se recomienda utilizar un antifúngico alternativo a ketoconazol en pacientes tratados con nevirapina (47). El efecto inhibidor del ketoconazol no produjo aumentos significativos de la $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de nevirapina (1, 4, 47). No existe información específica para itranocazol y fluconazol aunque este último podría ser una alternativa debido a su eliminación principalmente renal (1).

Macrólidos: son fármacos inhibidores del CYP3A. La $C_{mín}$ de nevirapina en estado de equilibrio aumentó en los pacientes tratados con eritromicina (+12%). La administración junto a claritromicina, diritromicina o josamicina puede causar un ligero incremento de las concentraciones plasmáticas de nevirapina aunque existe poca información acerca de la relevancia clínica de esta interacción (1). La azitromicina es el macrólido con el menor grado de interacción aunque no existen estudios concretos sobre la interacción con nevirapina (48).

Rifamicinas: son conocidos inductores del CYP3A. La coadministración de nevirapina y rifampicina no produjo cambios significativos en el ABC y $C_{máx}$ de rifampicina, mientras que el ABC de nevirapina se re-

dujo un 37% (1), su concentración plasmática media se redujo un 58% y la $C_{mín}$ un 68%. Por ello se debería incrementar la dosis de nevirapina en un 50% (300 mg cada 12 horas) cuando se administra en asociación a rifampicina. No obstante, no existen estudios de seguridad sobre esta combinación utilizando nevirapina a estas dosis (49). Las concentraciones valle de nevirapina en estado de equilibrio disminuyeron un 16% en pacientes que recibían rifabutina. No se disponen de suficientes datos para valorar si son necesarios ajustes de dosis cuando se administran simultáneamente nevirapina y rifabutina. Estos medicamentos sólo deben utilizarse en asociación, si está claramente indicado y bajo cuidadosa monitorización (1).

Otros: estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona y trimetoprim/sulfametoxazol. (1, 4).

Interacciones con otros fármacos

Anticonceptivos orales: no se dispone de datos clínicos en relación a los efectos de la nevirapina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales. La nevirapina podría disminuir las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales. Por consiguiente, los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de control de la natalidad en pacientes que estén siendo tratadas con nevirapina. Para otras finalidades terapéuticas, en las que se requiera una regulación hormonal, debe monitorizarse el efecto terapéutico en los pacientes en tratamiento con nevirapina (1).

Cimetidina: es un conocido inhibidor CYP3A por lo que las concentraciones de nevirapina pueden verse ligeramente aumentadas. Las concentraciones valle en plasma de nevirapina en estado de equilibrio experimentaron un aumento no significativo del 21% en pacientes tratados con cimetidina (1).

Efecto de la nevirapina sobre la concentración sérica de otros compuestos

La nevirapina es un inductor del CYP3A y del 2B6, produciendo una inducción máxima al cabo de 2-4 semanas de iniciar la terapia con dosis múltiples. Por consiguiente, se recomienda una cuidadosa monitorización de la eficacia de los fármacos que sean sustratos de estas isoenzimas ya que pueden alcanzar concentraciones subterapéuticas (tablas 2 y 3) (1, 31, 32, 35).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nevirapina (Viramune). Monografía del producto. Boehringer Ingelheim. 1998.
2. Tramontano E, Cheng YC. HIV-1 reverse transcriptase inhibition by a dipyrrodoiazepinone derivative: BIRG-587. *Biochem Pharmacol* 1992;43:1371-6.

3. Murphy RL. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Clinical Care* 1997;9:75-9.
4. Murphy RL y Montaner J. Nevirapine: a review of its development, pharmacological profile and potencial for clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5: 1183-99.
5. Koup RA, Merluzzi VJ, Hargrave KD et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication by the dihydrodiazepinone BI-RG-587. *J Infect Dis* 1991;163:966-70.
6. Patel SS, Benfield P. Nevirapine. *Clin Immunother* 1996;4:307-17.
7. Lamson M, Cort S, Macy H, Love J, Korpalski D, Pav J et al. Effects of food or antacid on the bioavailability of nevirapine 200 mg tablets. XI International Conference on AIDS. Vancouver (Canadá). 1996; Abstract Tu.B.2323.
8. Flexner C. Drug-drug interactions in antiretroviral chemotherapy: the tar pit or the tar baby?. IDSA 35th Annual Meeting. San Francisco 1997.
9. Cheeseman SH, Hattox SE, McLaughlin MM et al. Pharmacokinetics of nevirapine: initial single-rising-dose study in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:178-82.
10. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G et al: Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis* 1996;174:713-21.
11. Cheeseman SH, Havlir D, McLaughlin MM et al. Phase I/II evaluation of nevirapine alone and in combination with zidovudine for infection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:141-51.
12. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995;171:537-45.
13. Harris M and Montaner JSG. Nevirapine. *HIV & AIDS Current Trends*, 1997;3:6-8.
14. Silverstein H, Riska P, Johnston JN, Richter I, Norris S, Hattox S et al. Nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, freely enters the brain and crosses the placental barrier. XI International Conference on AIDS. Vancouver (Canadá). 1996; Abstract Tu.B.2325.
15. Yazdanian M, Glynn SL. Nevirapine has excellent blood brain barrier permeability and absorption properties compared to other HIV antiretrovirals. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abs 60086.
16. Glynn SL, Yazdanian M. In vitro blood-brain barrier permeability of nevirapine compared to other antiretroviral agents. *J Pharm Sci* 1998; 87:306-10.
17. Yazdanian M, Ratigan S, Joseph D, Silverstein H, Riska P, Johnstone JN et al. Nevirapine, a nonnucleoside RT inhibitor, readily permeates the blood brain barrier. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington; 1997.
18. Burchett S, Sullivan J, Luzuriaga K, Carey V, Yong F, Culnane M et al. Combinations of Didanosine (DDI), Zidovudine (ZDV) and Nevirapine (NVP) can reduce CSF HIV-1 viral load in pediatric patients with advanced HIV disease. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abs 12253.
19. Riska P, Erikson D, Joseph D, Dinallo R, Hattox S. Nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: metabolism in man, mouse, rat, dog, cynomolgus monkey and chimpanzee. XI International Conference on AIDS. Vancouver (Canadá). 1996; Abstract Tu.B.2326.
20. Lamson M, Gagnier P, Greguski R et al. Effect of nevirapine on pharmacokinetics of zidovudine in HIV-1 patients. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington. 1997.
21. Morse GD. Pharmacodynamics of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). IDSA 35th Annual Meeting. San Francisco. 1997.
22. Mirochnik M, Sullivan J, Gagnier P, Fenton T et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of nevirapine (NVP) in neonates born to HIV-1 infected women. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC. 1997.
23. MacDougall DS. Update on nevirapine: quest for a niche. *Journal of the International association of Physicians in AIDS Care* 1997; 3:37-42.
24. Mudido PM, Guay L, Dagenda D, Mmro F, Nakabiito C, Mirochnick M et al. Phase I/II study of single dose nevirapine in HIV infected pregnant Ugandan women and their infants. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 41131.
25. Rieger A, Hein U, Schon H, Fostenlehner M, Kleibl-Polov C, Tschachler E et al. Nevirapine+ddI=3TC First experience with a once-daily dosing combination regimen. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. 1998. Abstract 697.
26. Dusek A, Hall D, Lamson M, Myers M. Once-daily dosing of nevirapine: A retrospective, cross-study analysis. 12th World AIDS Conference. Geneva. 1998. Abst 12360.
27. Haberl A, Gute P, Carlebach A, Mosch M, Miller Y, Staszewski S. Once-daily therapy (NVP/ddI/3TC) for the IVDU HIV-1 infected population of the Frankfurt HIV-Cohort. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 22398.
28. Pernerstorfer-Schoen H, Hein U, Thoeny S, Tschachler E, Stingl G, Rieger A. Nevirapine (NVP) + Didanosine (DDI) + Lamivudine (3TC)-First experience with a once-daily dosing antiretroviral combination therapy. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 32393.
29. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1343-9.
30. Kramer F, Stek A, Homans J, Khoury M, Kovacs A. Combination therapy with nevirapine, zidovudine and a second nucleoside analog during pregnancy. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 463/12152.
31. Gascon MP, Dayer P. Metabolismo hepático de los fármacos y de las toxinas. Rodés J, Benhamou, JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M (Eds). *Tratado de Hepatología Clínica*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 293-306.
32. Sahai J. Risks and synergies from drug interactions. *AIDS*. 1996; 10 supl 1:S21-S25.

33. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29:619-24.
34. Tuset M, Miró J, Codina C, Martínez E, García F, Mallolas J et al. Interacciones de los fármacos anti-retrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM y Mallolas J. (eds.): *Guía Práctica del Sida. Clínica, diagnóstico y terapéutica*. Barcelona: Masson; 1998. p. 596-666.
35. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, and Masur H. Drug Interactions in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:685-93.
36. Gagnier P, Myers M, Lamson M, Gregushi R, Love J, Chodakewitz J et al. Effect of nevirapine on pharmacokinetics (PK) of indinavir (IDV) in HIV-1 patients. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington. 1997.
37. Harris M, Durakovic C, Conway B, Fransen S, Shillington A, Montaner JSG. A pilot study of indinavir, nevirapine and 3TC in patients with advanced HIV disease. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington. 1997.
38. Harris M, Durakovic C, Rae S, Fransen S, Shillington A, Conway B, Montaner JSG. Virologic response to Indinavir/Nevirapine/3TC correlates with indinavir through concentrations. 37th ICAAC. Toronto. 1997.
39. Sahai J, Cameron W, Salgo M, Stewart F, Myers M, Lamson M et al. Drug interaction study between saquinavir and nevirapine. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington. 1997.
40. Skowron G, Leoung G, Dusek A, Anderson R, Grosso R, Lamson M et al. Stavudine (d4T), nelfinavir (NFV) and nevirapine (NVP): preliminary safety, activity and pharmacokinetic (PK) interactions. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1998. Abstract 350.
41. Leitz G, Lamson M, Lionetti D, Sabo J, Myers M. Nevirapine/Lamivudine drug-drug interaction study in HIV infected patients. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 12217.
42. Ruane PJ, Tam JT, Libraty DH, Sokolov RT, Uman SJ, Zakowski PC. Salvage therapy using ritonavir/saquinavir with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor after prolonged failure with indinavir or ritonavir. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 32308.
43. Murphy R, Sommadossi JP, Lamson M, Gagnier P, Hall D, Myers M, Dusek A. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir and correlation with antiviral activity. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 22404.
44. Lawrence J, Schapiro J, Winters M, Montoya J, Zolopa A, Pesano R et al. Salvage therapy with indinavir plus nevirapine in patients previously treated with two other protease inhibitors and multiple reverse transcriptase inhibitors. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1998. Abstract 422.
45. Skowron G, Leoung G, Berman BY, Dusek A, Anderson R, Grosso R, Beebe S. Stavudine (d4T), nelfinavir (NFV) and nevirapine (NVP): Suppression of HIV-1 RNA to fewer than 50 copies/ml during 5 months of therapy. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998.
46. Merry C, Barry MG, Mulcahy FN, Ryan M, Back D. The pharmacokinetics of nelfinavir alone and in combination with nevirapine. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1998. Abstract 351.
47. Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, Myers MW. The pharmacokinetic (PK) interactions of nevirapine (NVP) and ketoconazole (Keto). 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 12218.
48. Amsden GW. Macrolides versus azalides: a drug interaction update. *Ann Pharmacother*. 1995; 29:906-17.
49. Robinson P, Lamson M, Gigliotti M, Myers M. Pharmacokinetic (PK) interaction between nevirapine (NVP) and rifampin (RMP). 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998. Abst 60623.