Невирпин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовирусное средство. Является ненуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1. Непосредственно соединяется с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой полимеразы, вызывая разрушение каталитического участка фермента.

По механизму действия невирапин не конкурирует с матричными или нуклеозидными трифосфатами, не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразу (α, β, γ или δ) человека.

В комбинации с зидовудином/диданозином уменьшает количество вирусов в сыворотке и увеличивает количество $CD4^+$ клеток.

Фармакокинетика

После приема внутрь невирапин быстро абсорбируется (более 90%) у здоровых добровольцев и ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов. После однократного приема в дозе 200 мг C_{max} в плазме крови достигалась через 4 ч и составляла 2±0.4 мкг/мл (7.5 мкмоль). При курсовом применении наблюдалось линейное увеличение C_{max} невирапина в плазме в диапазоне доз 200-400 мг/сут.

Прием пищи, антацидов и других лекарственных препаратов, содержащих щелочной буферный компонент (например, диданозин), не оказывает влияния на абсорбцию невирапина.

Невирапин является липофильным веществом и практически не ионизируется при физиологическом значении pH. После в/в введения здоровым взрослым V_d составлял 1.21±0.09 л/кг, что подтверждает хорошее распределение невирапина в тканях человека. Концентрация невирапина в спинномозговой жидкости составляет 45%(±5%) от концентрации в плазме.

При концентрации в плазме 1-10 мкг/мл связывается с белками плазмы на 60%.

C_{ss}^{min} достигалась при дозе 400 мг/сут и составляла 4.5±1.9 мкг/мл.

Метаболизируется при участии микросомальных ферментов печени системы цитохрома P450, преимущественно изоферментами CYP3A с образованием нескольких гидроксилированных метаболитов.

Выводится почками (около 80%) в виде конъюгированных с глюкуроновой кислотой метаболитов, в незначительных количествах - в неизмененном виде.

Невирапин является индуктором микросомальных ферментов системы CYP.

При приеме внутрь по 200 мг 2 раза/сут в течение 2-4 нед. кажущийся клиренс невирапина увеличивается в 1.5-2 раза по сравнению с однократным приемом в той же дозе, $T_{1/2}$ в терминальной фазе уменьшается с 45 ч при

однократном приеме до 25-30 ч при курсовом применении. Изменение этих параметров связано с фармакокинетической самоиндукцией.

Фармакокинетические параметры невирапина не меняются в зависимости от возраста у пациентов 19-68 лет или этнической принадлежности. V_d у женщин несколько выше, чем у мужчин, но существенных различий концентрации невирапина, связанных с полом, не выявлено.

У детей, инфицированных ВИЧ-1, AUC и C_{max} повышались пропорционально увеличению дозы. После окончания абсорбции концентрация невирапина в плазме крови линейно снижалась с течением времени.

Клиренс невирапина в пересчете на массу тела достигал максимальных значений у пациентов в возрасте от 1 до 2 лет, затем снижался пропорционально возрасту. Клиренс невирапина у пациентов в возрасте до 8 лет был примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых пациентов. $T_{1/2}$ после достижения C_{ss} составил в среднем 25.9±9.6 ч (для группы ВИЧ-1 инфицированных пациентов со средним возрастом 11 мес).

При длительном применении $T_{1/2}$ в терминальной фазе меняется в зависимости от возраста и составляет у детей в возрасте от 2 мес до 1 года - 32 ч, 1-4 лет - 21 ч, 4-8 лет - 18 ч, старше 8 лет - 28 ч.

Показания к применению:

Лечение взрослых и детей, инфицированных ВИЧ-1 (в комбинации по крайней мере с 2 антиретровирусными препаратами).

Профилактика передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1, от матери к новорожденному (у женщин, не получавших антиретровирусного лечения во время родов).

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к невирапину.

Способ применения и дозы:

При приеме внутрь взрослым - 200 мг 1 раз/сут ежедневно в течение первых 14 дней (вводный период), затем дозу увеличивают до 200 мг 2 раза/сут ежедневно (в комбинации по крайней мере с 2 антиретровирусными препаратами).

Рекомендуемые дозы детям в возрасте от 2 мес до 8 лет - 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 7 мг/кг/сут 2 раза/сут; детям в возрасте 8 лет и старше - 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 4 мг/кг 2 раза/сут.

Максимальная суточная доза для пациентов любого возраста составляет 400 мг.

Пациентам, у которых во время 14-дневного вводного периода применения невирапина появилась сыпь, не следует проводить увеличение дозы до полного исчезновения сыпи.

Для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку рекомендуется однократный прием во время родов в дозе 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг.

При умеренных изменениях показателей функционального состояния печени (за исключением ГГТ) прием невирапина следует прервать до тех пор, пока эти показатели не возвратятся к исходному уровню, затем невирапин применяют в дозе 200 мг/сут. Последующее увеличение дозы (по 200 мг 2 раза/сут) следует проводить с большой осторожностью после продолжительного периода наблюдения за пациентом. При повторном появлении изменений показателей печени лечение следует окончательно прекратить.

У пациентов, не получавших невирапин более 7 дней, лечение возобновляют, начиная с дозы 200 мг/сут в течение 14 дней, затем увеличивают дозу до 200 мг 2 раза/сут.

Побочное действие:

Дерматологические реакции: макуло-папулезная эритематозная кожная сыпь, иногда сопровождающаяся зудом

(локализуется на туловище, лице или конечностях). В большинстве случаев сыпь отмечается в течение первых 28 дней.

Аллергические реакции: возможны лихорадка, артралгия, миалгия, лимфаденопатия, сопровождающиеся одним или несколькими из ниже перечисленных симптомов: гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения, нарушение функции почек и симптомы, свидетельствующие о поражении других внутренних органов; анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях приводившие к летальному исходу).

Со стороны пищеварительной системы: часто - повышение активности ГГТ; возможны - повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина, тошнота, рвота, диарея, боли в животе; в единичных случаях - желтуха, тяжелые гепатотоксические реакции.

Со стороны системы кроветворения: гранулоцитопения (чаще у детей).

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, головная боль, сонливость.

Прочие: лихорадка, миалгия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения невирапина при беременности не проводилось. Установлено, что невирапин легко проникает через плацентарный барьер. Применение при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Невирапин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Показана эффективность и безопасность применения невирапина для профилактики передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку при приеме внутрь во время родов однократной дозы 200 мг и однократной дозы 2 мг/кг для новорожденного в течение 72 ч после рождения.

В период лечения рекомендуется применение барьерных методов контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено тератогенного действия невирапина. Показано снижение фертильности у самок крыс при введении невирапина в дозах, обеспечивающих поступление активного вещества в системный кровоток, определенных на основании AUC, которая приблизительно эквивалентна таковой при применении невирапина в рекомендуемых клинических дозах.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении с невирапином возможно снижение концентрации в плазме гормональных контрацептивов для приема внутрь, что вызывает уменьшение эффективности.

При одновременном применении кетоконазола и невирапина отмечается снижение AUC и C_{max} кетоконазола. Кетоконазол повышает концентрацию невирапина в плазме на 15-28% (одновременное применение не рекомендуется).

При одновременном применении с циметидином минимальная C_{ss} невирапина в плазме была выше, чем без циметидина.

Кетоконазол и эритромицин приводят к значительному уменьшению образования гидроксилированных метаболитов невирапина.

Невирапин не оказывает влияния на фармакокинетику рифампицина. Однако рифампицин вызывал значительное снижение AUC и минимальной концентрации невирапина. При одновременном применении невирапина и рифабутина отмечается снижение концентрации невирапина. В настоящее время недостаточно данных для определения необходимости изменения дозы при одновременном применении невирапина и рифампицина или рифабутина.

Поскольку невирапин вызывает индукцию изоферментов CYP3A и CYP2B6, при одновременном применении с препаратами, активно метаболизирующимися при участии указанных ферментов, возможно снижение концентрации в плазме этих препаратов.

При одновременном применении невирапина и препаратов, содержащих зверобой, возможно снижение концентрации невирапина ниже терапевтического уровня, что может привести к утрате вирусологической эффективности и развитию устойчивости вируса к невирапину (одновременное применение не рекомендуется).

Вследствие особенностей метаболизма метадона, невирапин может снижать концентрацию метадона в плазме крови

путем усиления метаболизма метадона в печени. У пациентов, получавших одновременно метадон и невирапин, отмечены случаи развития наркотического синдрома отмены (при применении такой комбинации следует контролировать состояние пациента и корректировать дозу метадона).

Особые указания и меры предосторожности:

В первые 8 недель лечения требуется особый контроль состояния пациента с целью быстрого выявления возможных тяжелых и угрожающих жизни кожных реакций (в т.ч. синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза), гепатита или почечной недостаточности.

Прием невирапина следует прервать, если у пациентов отмечается появление выраженной сыпи или сыпи в сочетании с лихорадкой, образованием везикул, поражениями полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, миалгией или артралгией, общим недомоганием, а также при выраженных изменениях печеночных проб, эозинофилии, гранулоцитопении, гепатите, почечной недостаточности или появлении признаков нарушений функции других внутренних органов. В таких случаях невирапин повторно не применяют.

Нарушение режима дозирования в течение вводного периода повышает частоту развития кожных реакций.

При перерыве приема более 7 дней повторное применение следует начинать с вводного периода.

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени или почек. Пациентам с нарушениями функции почек, находящимся на диализе, рекомендуется применение невирапина в дозе 200 мг дополнительно после каждой процедуры диализа. Это позволяет компенсировать влияние диализа на клиренс невирапина. У пациентов с КК≥20 мл/мин коррекция дозы не требуется.

В период лечения следует проводить динамический контроль функционального состояния печени, особенно в течение первых 6 мес. При увеличении значений АЛТ и АСТ в 2 раза следует более часто контролировать функции печени.

Если значения АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, невирапин следует немедленно отменить. В случае снижения значений ферментов возможно повторное применение, которое начинают с 14-дневного вводного периода в режиме 200 мг/сут с последующим увеличением до 400 мг/сут. При повторных быстрых негативных изменениях показателей функции печени невирапин следует отменить.

Бессимптомное повышение ГГТ не является показанием для отмены невирапина.

При появлении клинических и лабораторных признаков гепатита (умеренные или выраженные изменения показателей функции печени кроме ГГТ) невирапин полностью отменяют и повторно не применяют.

Отдаленные эффекты невирапина в настоящее время неизвестны.

Прием невирапина не уменьшает риск передачи ВИЧ-1 при половом контакте.

При одновременном применении невирапина и гормональных контрацептивов следует контролировать эффективность последних.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В случае возникновения сонливости на фоне лечения, рекомендуется избегать потенциально опасных видов деятельности.

При нарушениях функции почек

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции почек. Пациентам с нарушениями функции почек, находящимся на диализе, рекомендуется применение невирапина в дозе 200 мг дополнительно после каждой процедуры диализа. Это позволяет компенсировать влияние диализа на клиренс невирапина. У пациентов с КК≥20 мл/мин коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени. В период лечения следует проводить динамический контроль функционального состояния печени, особенно в течение первых 6 мес. При увеличении значений АЛТ и АСТ в 2 раза следует более часто контролировать функции печени.

Если значения АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, невирапин следует немедленно отменить. В случае снижения значений ферментов возможно повторное применение, которое начинают с 14-дневного вводного периода в режиме 200 мг/сут с последующим увеличением до 400 мг/сут. При повторных быстрых негативных изменениях показателей функции печени невирапин следует отменить.

Применение в детском возрасте

Рекомендуемые дозы детям в возрасте от 2 мес до 8 лет - 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 7 мг/кг/сут 2 раза/сут; детям в возрасте 8 лет и старше - 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 4 мг/кг 2 раза/сут.

Для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку рекомендуется однократный прием во время родов в дозе 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг.

Источник: http://drugs.thead.ru/Nevirpin