

Вирамун



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Суспензия для приема внутрь белого или почти белого цвета, однородная; допускается расслоение, которое легко ресуспендируется при взбалтывании.

	1 мл	5 мл
невирапина полугидрат	10.35 мг	51.75 мг,
что соответствует содержанию невирапина	10 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: карбомер, полисорбат 80, сорбитол 70, сахароза, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, натрия гидроксид, вода очищенная.

240 мл - флаконы пластмассовые (1) в комплекте с мерным пластмассовым шприцем и дополнительной крышкой - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовирусный препарат. Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Невирапин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитического сайта этого фермента. Активность невирапина не конкурирует с трифосфатами матрицы или нуклеозидов. Невирапин не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот (таких как ДНК-полимеразы α , β , γ или δ).

Чувствительность ВИЧ in vitro

Взаимосвязь между чувствительностью ВИЧ-1 к Вирамуну in vitro и ингибированием репликации ВИЧ-1 у человека не установлена.

Противовирусная активность невирапина in vitro оценивалась на мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах моноцитарного происхождения и лимфобластных клеточных линиях. Значения IC_{50} (ингибирующая концентрация) в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 варьировали от 10 до 100 нмоль. На клеточной культуре показано, что активность в отношении ВИЧ-1 невирапина, применявшегося в комбинации с зидовудином, диданозином, ламивудином, ставудином, саквинавиром и индинавиром, была аддитивной или синергичной.

Устойчивость

In vitro установлена возможность появления изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью (в 100-250 раз) к невирапину. Генотипический анализ выявил мутации в гене RT ВИЧ в 181 и/или 106 аминокислотной позиции, в зависимости от штамма вируса и используемой клеточной линии. При использовании невирапина в комбинации с

несколькими другими ННИОТ время возникновения устойчивости к невирапину *in vitro*, не изменялось.

В исследованиях фаз I/II в течение от 1 до ≥ 12 недель мониторировались фенотипические и генотипические изменения изолятов ВИЧ-1, выделенных у пациентов, получавших Вирамун (n=24) или Вирамун в комбинации с зидовудином (n=14).

После монотерапии Вирамуном в течение 1 недели сниженная чувствительность к невирапину *in vitro* отмечена у изолятов, выделенных у 3/3 пациентов. У некоторых пациентов (самое раннее - через 2 недели после начала терапии) обнаруживалась одна или большее число мутаций в гене RT, в 103, 106, 108, 181, 188 и 190 аминокислотных позициях. К восьмой неделе монотерапии препаратом Вирамун у всех обследованных пациентов (n=24) были выделены изоляты ВИЧ, чувствительность которых к невирапину *in vitro*, была снижена более, чем в 100 раз по сравнению с исходной и выявлены одна или большее число мутаций гена RT, ассоциированных с устойчивостью к невирапину. У 80% пациентов были выделены изоляты с мутацией в позиции 181, независимо от дозы.

Комбинированная терапия Вирамун + зидовудин не изменяла частоту возникновения вирусов, устойчивых к невирапину, или степень устойчивости к невирапину *in vitro*. Однако в этих случаях наблюдался другой тип мутаций, преимущественно возникающий в 103, 106, 188 и 190 аминокислотных позициях. У пациентов (у 6 из 14) с исходными изолятами, имевшими ген RT природного типа, комбинированная терапия Вирамун + зидовудин не задерживала появление зидовудин-устойчивых мутаций гена RT.

В исследовании INCAS генотипическая и фенотипическая устойчивость оценивалась у пациентов, получавших Вирамун в составе тройной и двойной комбинированной терапии, и у пациентов контрольной группы, не получавших Вирамун. У пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (число CD4 клеток у них составляло 200-600/мм³), проводилось лечение Вирамун + зидовудин (n=46), зидовудин + диданозин (n=51) или Вирамун + зидовудин + диданозин (n=51); наблюдение осуществлялось на протяжении 52 недель лечения или более. Вирусологическое обследование проводилось исходно, через 6 и 12 месяцев. Используемый метод оценки фенотипической устойчивости требовал для осуществления амплификации вируса присутствия, как минимум, 1000 копий/мл РНК ВИЧ. В 3 изучавшихся группах пациентов были выделены исходные изоляты, доступные для исследования. Эти пациенты получали лечение в течение, по крайней мере, 24 недель. Исходно отмечалось пять случаев фенотипической устойчивости к невирапину; значения IC₅₀ у трех из них повысились в 5-6.5 раз, а у двух - более чем в 100 раз. Через 24 недели все изоляты, которые удалось выделить у пациентов, получавших Вирамун, были резистентны к этому препарату. Через 30-60 недель подобные изоляты имелись у 86% пациентов. Супрессия вируса ниже предела его обнаружения была достигнута у 16 пациентов (менее 20 копий/мл - у 14, менее 400 копий/мл - у 2). При использовании допущения о том, что супрессия ниже 20 копий/мл указывает на чувствительность вируса к препарату Вирамун, было установлено (путем непосредственной или косвенной оценки), что чувствительность к этому препарату сохранялась у 45% пациентов. Все пациенты, получавшие Вирамун + зидовудин и тестируемые на наличие фенотипической резистентности, через 6 месяцев были устойчивы к Вирамуну. За весь период наблюдения установлен один случай устойчивости к диданозину. Резистентность к зидовудину возникла чаще через 30-60 недель, особенно у пациентов, получавших двойную комбинированную терапию. Основываясь на данных об увеличении IC₅₀, было установлено, что устойчивость к зидовудину возникает, по-видимому, реже у пациентов, получавших Вирамун + зидовудин + диданозин, чем у пациентов других лечебных групп. В отношении устойчивости к Вирамуну было показано, что все полученные изоляты имели, как минимум, одну мутацию, связанную с резистентностью. Наиболее часто единичным изменениям подвергались K103N и Y181C. Таким образом, применение высокоактивных режимов лекарственной терапии сопровождается замедлением развития устойчивости к антиретровирусным средствам. Генотипы, коррелирующие с фенотипической устойчивостью к Вирамуну, идентифицированы у 12 изолятов, выделенных из плазмы пациентов, получавших тройную терапию. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к Вирамуну, развивающейся в процессе лечения, приведены в таблице:

Мутация	Частота
K101E	2
K103N	8
V106A	2
Y181C	5
G190A	6

Эти данные, полученные в исследовании INCAS, показывают, что применение высокоактивных режимов лекарственной терапии сопровождается замедлением развития резистентности к антиретровирусным препаратам.

Клиническая значимость фенотипических и генотипических изменений, связанных с терапией невирапином, пока не установлена.

Резистентность в перинатальной трансмиссии

Мутации, обуславливающие резистентность к невирапину, были обнаружены у 19% женщин в течение 6-8 недель после однократного применения препарата (исследование HIVNET 012). Среди мутаций, ассоциированных с устойчивостью к невирапину, у этих женщин наиболее часто обнаруживалась мутация K103N (57%), далее мутация в смеси K103N и Y181C (19%). При повторном обследовании через 12-24 месяца после родов мутации, ассоциированные с устойчивостью к невирапину, не были выявлены у 11 женщин (у всех этих пациенток мутации были обнаружены через 6-8 недель). Устойчивость к невирапину выявлена у 46% инфицированных новорожденных (исследование

HIVNET 012). Наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C. Среди всех тех новорожденных (n=7), у кого мутации обнаруживались в возрасте 6-8 недель, при повторном обследовании в возрасте 12 месяцев мутации, ассоциированные с устойчивостью к невирапину, выявлены не были. Клиническая значимость этих результатов и их влияние на последующее лечение с применением ННИОТ не ясны.

Перекрестная устойчивость

В исследованиях *in vitro* установлено быстрое появление штаммов ВИЧ, обладающих перекрестной устойчивостью к ННИОТ. Данные о перекрестной устойчивости между представителем ННИОТ невирапином и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы очень ограничены. В исследованиях *in vitro* показано, что устойчивые к зидовудину изоляты, полученные у четырех пациентов, сохраняли чувствительность к невирапину, и что устойчивые к невирапину изоляты, полученные у шести пациентов, были чувствительны к зидовудину и диданозину. Перекрестная устойчивость между невирапином и ингибиторами протеазы ВИЧ маловероятна вследствие различий вовлекаемых ферментов-"мишеней".

Перекрестная резистентность

Перекрестная резистентность среди зарегистрированных к настоящему времени ННИОТ широко распространена. Ряд генотипических исследований свидетельствует о том, что в случае неэффективности какого-либо ННИОТ у большинства этих пациентов выявляются штаммы вирусов, характеризующиеся перекрестной устойчивостью к другому препарату из этой группы. Существующие в настоящее время данные указывают на нецелесообразность последовательного применения различных ННИОТ.

Фармакокинетика

Взрослые

Всасывание

Невирапин хорошо (> 90%) всасывается после приема внутрь. C_{max} невирапина в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг достигалась через 4 ч и составляла $2+0.4$ мкг/мл (7.5 мкмоль). После многократного приема препарата в дозах от 200 до 400 мг/сут C_{max} невирапина увеличивался линейно в зависимости от величины дозы. Базальный уровень концентраций невирапина в период устойчивого состояния фармакокинетики при приеме 400 мг/сут составлял 4.5 ± 1.9 мкг/мл (17 ± 7 мкмоль).

Прием пищи, антацидов или препаратов, лекарственная форма которых содержит щелочной буфер (например, диданозин), на всасывание невирапина не влияет.

Распределение

Невирапин обладает высокой липофильностью и практически не ионизируется при физиологическом значении pH. Невирапин хорошо проникает через плацентарный барьер и определяется в грудном молоке. Связывание невирапина с белками плазмы составляет около 60%, его концентрации в плазме варьируют от 1 до 10 мкг/мл. Концентрации невирапина в спинномозговой жидкости у человека составляют 45% (5%) от концентраций в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции препарата, не связанной с белками плазмы.

Метаболизм и выведение

Невирапин интенсивно биотрансформируется путем метаболизма (реакция окисления) с участием цитохрома P450 до нескольких гидроксилированных метаболитов. Окислительный метаболизм невирапина осуществляется, в основном, с помощью изоферментов цитохрома P450 из семейства CYP3A, дополнительную роль могут играть и другие изоферменты.

По результатам фармакокинетического исследования выводилось примерно $91.4\pm 10.5\%$ меченной изотопом дозы препарата, преимущественно ($81.3\pm 11.1\%$) с мочой и, в меньшей степени ($10.1\pm 1.5\%$), с калом. Более 80% радиоактивной метки, обнаруженной в моче, было связано с конъюгатами гидроксилированных метаболитов с глюкуронами. Таким образом, основной путь биотрансформации и выведения невирапина у человека состоит в метаболизме с участием цитохрома P450, конъюгации с глюкуронами и экскреции метаболитов, связанных с глюкуронами, с мочой. Только небольшая доля (<5%) радиоактивности в моче (соответствовавшая <3% от общей дозы) была связана с неизмененным соединением, то есть, почечная экскреция играет небольшую роль в выведении невирапина.

Показано, что невирапин является индуктором метаболических ферментов цитохрома P450 в печени. Если после приема однократной дозы лечение продолжается в течение 2-4 недель (прием 200-400 мг/день), то показатели фармакокинетики характеризуются аутоиндукцией: кажущийся оральный клиренс невирапина возрастает примерно в 1.5-2 раза. Аутоиндукция также приводит к соответствующему сокращению конечной фазы $T_{1/2}$ невирапина из плазмы: примерно с 45 ч (однократный прием) до 25-30 ч (после многократного приема препарата в дозах 200-400 мг/сут).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Хотя у женщин V_d невирапина (с коррекцией в отношении массы тела) был немного выше, чем у мужчин, значимых различий концентраций невирапина в плазме (после однократного или многократного приема препарата) в зависимости от пола отмечено не было.

Фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, по-видимому, не изменяется в зависимости от возраста (диапазон 18-68 лет) или расы (негроиды, латиноамериканская или европеоидная раса). Эта информация получена в результате оценки объединенных данных из нескольких клинических исследований.

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема препарата Вирамун у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин), средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) и тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), отмечавшейся при заболеваниях почек или при конечной стадии почечной недостаточности, требующей проведения диализа, и у пациентов с нормальной функцией почек (КК более 80 мл/мин). При почечной недостаточности различной степени тяжести не отмечено достоверных изменений фармакокинетики препарата Вирамун. Однако у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, в течение периода воздействия, составлявшего 1 неделю, отмечалось уменьшение АУС невирапина на 43.5%. Отмечалось также накопление гидроксированных метаболитов невирапина в плазме. Вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг, могла бы компенсировать влияние диализа на клиренс препарата. С другой стороны, пациенты, КК у которых составляет более 20 мл/мин, не требуют подбора доз Вирамуна.

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема препарата Вирамун у пациентов с печеночной недостаточностью и у пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с легкой или умеренной недостаточностью функции печени не требуется индивидуального подбора дозы препарата. Однако результаты изучения фармакокинетики у одного пациента с умеренным/выраженным асцитом указывают на возможность кумуляции невирапина в системном кровообращении у пациентов со значительными нарушениями функции печени.

В исследованиях показано, что во время родов у ВИЧ-1-инфицированных женщин $T_{1/2}$ препарата Вирамун (после однократного приема внутрь в дозе 200 мг) удлиняется (до 60-70 ч), а клиренс в значительной степени варьирует (2.1 ± 1.5 л/ч), что зависит от степени физиологического стресса во время родов. Невирапин быстро проникает через плацентарный барьер. Концентрации невирапина в крови пупочного канатика после приема матерями дозы препарата, составлявшей 200 мг, превышали 100 нг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составляло 0.84 ± 0.19 ($n = 36$; диапазон 0.37-1.22).

Во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные матери не прибегали к кормлению грудью новорожденных детей. Результаты двух фармакокинетических исследований показали, что Вирамун легко проникает через плаценту и может быть обнаружен в грудном молоке. В исследовании ACTG 250 проводилось изучение проб грудного молока, полученных у ВИЧ-1-инфицированных беременных после однократного приема ими внутрь Вирамуна в дозе 100 мг или 200 мг (среднее время до родов составляло 5.8 ч). Установлено, что среднее соотношения концентраций Вирамуна в грудном молоке и в сыворотке крови матерей составляла 76% (54-104%). В исследовании HIVNET 006 показано, что после однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг среднее соотношение концентраций в грудном молоке и в плазме матерей составляла 60.5% (25-122%).

Дети

У новорожденных (родившихся у ВИЧ-1-инфицированных женщин, однократно получавших невирапин в дозе 200 мг во время родов), которые в течение 72 ч после родов получали Вирамун в форме суспензии для приема внутрь в дозе 2 мг/кг, средний $T_{1/2}$ невирапина составлял 47 ч. Концентрации в плазме в течение первой недели жизни составляли более 100 нг/мл.

Фармакокинетика невирапина была изучена в двух открытых исследованиях у детей в возрасте от 9 мес до 14 лет с ВИЧ-1 инфекцией, которые получали однократные дозы суспензии невирапина (7.5 мг, 30 мг или 120 мг/м²) утром, натощак. Величина АУС и C_{max} невирапина увеличивались пропорционально дозе. После всасывания невирапина его концентрации в плазме (выраженные логарифмически) со временем снижались линейно. Конечная фаза $T_{1/2}$ невирапина после однократного приема составляла 30.6 ± 10.2 ч.

В исследовании с многократным применением невирапина (в виде суспензии или таблеток в дозе 240-400 мг/м²/сут) препарат использовался в качестве монотерапии или в комбинации с зидовудином или зидовудином + диданозином у 37 ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 2 мес до 15 лет. Эти пациенты получали невирапин в дозе 120 мг/м²/сут в течение примерно 4 недель, а в последующем - в дозе 120 мг/м² 2 раза/сут (пациенты старше 9 лет) или в дозе 200 мг/м² 2 раза/сут (пациенты до 9 лет). Клиренс невирапина в пересчете на массу тела достигал максимальных значений у детей в возрасте от 1 года до 2 лет, а затем уменьшался с увеличением возраста. Клиренс невирапина в пересчете на массу тела у детей до 8 лет был примерно в 2 раза больше, чем у взрослых. $T_{1/2}$ невирапина для всей группы пациентов в целом (после достижения равновесного состояния фармакокинетики) составлял 25.9 ± 9.6 ч. С увеличением длительности применения препарата средние значения конечной фазы $T_{1/2}$ невирапина изменялись с возрастом следующим образом: от 2 мес до 1 года - 32 ч, от 1 года до 4 лет - 21 ч, от 4 до 8 лет - 18 ч, старше 8 лет - 28 ч.

Показания к применению:

— лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, применяющимися для лечения ВИЧ-1 инфекции (при монотерапии препаратом Вирамун быстро и практически всегда возникают устойчивые штаммы вируса, поэтому Вирамун должен всегда применяться в комбинации, по крайней мере, с двумя другими антиретровирусными препаратами);

— для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку, у беременных, которые не получают антиретровирусную терапию в период родов. Вирамун показан и может применяться у матери в качестве монотерапии в виде однократной дозы, принимаемой внутрь во время родов, и у ребенка, также в виде однократной дозы, вводимой внутрь после рождения. Для того, чтобы свести к минимуму риск трансмиссии ВИЧ-1 ребенку, рекомендуется проведение комбинированной терапии у матери до родов, в тех случаях, когда это представляется возможным.

Относится к болезням:

- [Инфекции](#)

Противопоказания:

— клинически значимая повышенная чувствительность к невирапину или любому другому компоненту препарата.

Препарат не назначают при серьезных дисфункциях печени или в случае исходного увеличения уровня АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышающего ВГН, до тех пор, пока значения АСТ/АЛТ не снизятся (устойчиво) до уровня, который не превышает ВГН в 5 раз.

Вирамун не следует назначать повторно пациентам, у которых ранее в ходе терапии невирапином отмечалось повышение уровня АСТ или АЛТ, превышающее ВГН более чем в 5 раз, или пациентам, у которых после повторного применения невирапина отмечалось возобновление нарушений функции печени.

Препарат не следует назначать повторно пациентам, у которых потребовалась его отмена вследствие развития выраженной сыпи (в т.ч. сопровождавшейся общими симптомами), реакций гиперчувствительности или развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.

Способ применения и дозы:

Взрослым в начальном периоде препарат назначают в дозе 200 мг 1 раз/сут ежедневно в течение первых 14 дней (установлено, что при таком режиме дозирования уменьшается частота развития сыпи), затем дозу увеличивают до 200 мг 2 раза/сут ежедневно (в комбинации, по крайней мере, с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами). В случае применения комбинированной терапии необходимо следовать правилам дозирования и мониторинга, рекомендуемым изготовителями.

Детям в возрасте от 2 мес до 8 лет препарат назначают в дозе 4 мг/кг массы тела 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 7 мг/кг массы тела 2 раза/сут. Рекомендуемая доза для **детей в возрасте 8 лет и старше** составляет 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем - по 4 мг/кг 2 раза/сут.

Суммарная суточная доза у любого пациента не должна превышать 400 мг.

Пациентам нужно сообщить о необходимости принимать Вирамун ежедневно так, как это им предписано. В случае пропуска приема препарата пациент не должен удваивать следующую дозу, следует как можно быстрее принять очередную дозу.

До начала приема Вирамуна и через соответствующие интервалы в ходе терапии должны проводиться биохимические исследования, в т.ч. исследования функции печени.

Пациенты, у которых во время 14-дневного начального периода ежедневного приема препарата в дозе 200 мг/сут отмечается сыпь, не должны увеличивать дозу до тех пор, пока сыпь не исчезнет.

Пациенты, прервавшие прием Вирамуна на срок более 7 дней, при возобновлении терапии должны вновь использовать рекомендуемый режим дозирования: принимать препарат в дозе 200 мг (у **детей** - 4 мг/кг/сут) 1 раз/сут (начальный период), а затем - 200 мг 2 раза/сут (у **детей** - 4 мг/кг или 7 мг/кг 2 раза/сут, в зависимости от возраста).

Для *предотвращения трансмиссии ВИЧ от матери ребенку* рекомендуют однократное назначение Вирамуна беременной женщине во время родов (как можно раньше после начала родов) в дозе 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг массы тела. Если мать приняла Вирамун менее чем за 2 ч до родов, новорожденному следует ввести первую дозу (2 мг/кг) немедленно после рождения, а вторую дозу (2 мг/кг) - в течение 24-72 ч после первой.

Побочное действие:

У взрослых

Возможны кожная сыпь и изменения показателей функции печени.

Наиболее часто в ходе всех клинических исследований нежелательными явлениями, связанными с терапией Вирумун, были тошнота, утомляемость, лихорадка, головная боль, рвота, диарея, боль в животе и миалгии; очень редко - анемия и нейтропения.

В редких случаях у пациентов, получавших Вирумун в составе режимов терапии, сообщалось об артралгиях, как единственном нежелательном явлении.

Опыт применения показал, что наиболее серьезными побочными эффектами являются синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, тяжелый гепатит/печеночная недостаточность и синдром гиперчувствительности, характеризующийся сыпью, общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) и симптомами поражения внутренних органов (гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек). Критическим периодом, в течение которого требуется тщательный контроль, являются первые 18 недель лечения.

Дерматологические реакции

Наиболее частым клиническим признаком токсичности Вирумун является сыпь.

Серьезные или опасные для жизни кожные реакции встречаются примерно в 2%. Они включают синдром Стивенса-Джонсона и, реже, токсический эпидермальный некролиз, которые возникают чаще всего в течение первых 6 недель терапии. Суммарная частота развития синдрома Стивенса-Джонсона, по данным, полученным у 2861 пациентов, принимавших невирапин в клинических исследованиях, составила 0.3% (9/2861).

Сыпь возникает изолированно или в составе синдрома гиперчувствительности, характеризующегося общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) и признаками поражения внутренних органов (гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек). Сообщалось о смертельных исходах синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и синдрома гиперчувствительности.

Таблица 1. Риск развития сыпи (%) у взрослых пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях^{1,2}, на протяжении 52 недель лечения³ (вне зависимости от причинной связи)

	Вирумун	Плацебо
	n=1374 (%)	n=1331 (%)
Сыпь всех градаций ⁴	24	14.9
Градации 3 или 4 ⁴	1.7	0.2

¹Исследование 1090: фоновая терапия включала ламивудин у всех пациентов, и комбинации НИОТ и ИП

²Исследования 1037, 1038 и 1046: фоновая терапия включала зидавудин и зидавудин+диданозин; у некоторых пациентов в качестве монотерапии применялся Вирумун

³Проценты рассчитывались на основании вероятностных оценок, полученных с помощью метода Каплана-Мейера

⁴Система градаций NCI

Сыпь обычно слабо или умеренно выражена, характеризуется макуло-папулезными эритематозными элементами, сопровождающимися или не сопровождающимися зудом, локализуется на туловище, лице и конечностях. Сообщалось об аллергических реакциях (включая анафилаксию, ангионевротический отек и крапивницу). Сыпь (любой степени выраженности) чаще всего развивается в первые 6 недель лечения.

Побочные реакции со стороны печени

Среди изменений лабораторных показателей наиболее часто наблюдается повышение показателей функции печени, включая АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин и ЩФ. Чаще всего отмечается бессимптомное повышение ГГТ. Сообщалось о случаях желтухи. У пациентов, получавших невирапин, сообщалось о случаях гепатита, значительной и угрожающей жизни гепатотоксичности, а также фатального фульминантного гепатита. По данным клинических исследований, риск клинических реакций со стороны печени у пациентов, принимавших Вирумун, к 1 году лечения примерно в 2 раза превышал такой риск при применении плацебо. Как в группе, где применялся Вирумун, так и в контрольной группе, с наибольшим риском развития реакций со стороны печени ассоциировалось повышение уровня АСТ или АЛТ и/или серопозитивность в отношении гепатита В и/или С. Риск развития реакций со стороны печени у пациентов без признаков гепатита В и/или С при лечении Вирумун в течение 1 года составил менее 2%.

Критическим периодом, который требует тщательного контроля, являются первые 18 недель лечения. Наибольший риск развития реакций со стороны печени отмечается в первые 6 недель терапии. Однако этот риск сохраняется и в последующем, поэтому частый контроль должен продолжаться в ходе всего периода лечения.

Клинический выраженный гепатит может быть изолированным или сопровождаться сыпью и/или общими симптомами.

У детей

Безопасность оценивалась у ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 3 дней до 19 лет. Большинство этих пациентов получали Вирамун в комбинации с зидовудином или диданозином, или с зидовудин + диданозин (2 исследования). В открытом исследовании В1 882 (ACTG 180) пациенты наблюдались в среднем на протяжении 33.9 мес (от 6.8 мес до 5.3 лет, включая долгосрочную фазу наблюдения в исследовании В1 892). В исследовании ACTG 245 (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) пациенты, средний возраст которых составлял 7 лет (от 10 мес до 19 лет), получали комбинированную терапию, в т.ч. Вирамун в течение, как минимум, 48 недель в дозе 120 мг/м² 1 раз/сут на протяжении двух недель, а в последующем 120 мг/м² 2 раза/сут.

Наиболее часто сообщавшиеся нежелательные явления, связанные с Вирамуном, были сходны с нежелательными реакциями, наблюдавшимися у взрослых, за исключением гранулоцитопении, которая чаще отмечалась у детей. У двух пациентов, получавших в этих исследованиях Вирамун, развился синдром Стивенса-Джонсона или синдром, переходный между синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом. После отмены Вирамуна данное осложнение у обоих пациентов проходило.

Предотвращение вертикальной трансмиссии

Безопасность Вирамуна, применявшегося однократно в дозе 200 мг (две дозы в одном исследовании) у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в начале родов, а также новорожденным в течение первых 72 ч жизни (однократное введение суспензии в дозе 2 мг/кг /6 мг в одном исследовании/), оценивалась более чем у 950 пар (мать-ребенок) в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях. Наблюдение за новорожденными после применения однократной дозы продолжалось от 6 недель до 18 мес. В этих исследованиях установлена сходная низкая частота нежелательных явлений в группе, где применялся Вирамун, и в контрольных группах. Серьезных дерматологических реакций или реакций со стороны печени, которые бы расценивались как связанные с Вирамуном, не наблюдалось ни у матерей, ни у новорожденных. Таким образом, при лечении препаратом Вирамун можно ожидать следующие побочные реакции:

- сыпь (в т.ч. серьезные и опасные для жизни кожные реакции, включая фатальные случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза);
- синдром гиперчувствительности, характеризующийся сыпью, общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия), а также одним или несколькими следующими проявлениями (гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения, дисфункции почек, также сообщалось и о других признаках поражения внутренних органов);
- изменения показателей функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, ЩФ);
- желтуха, гепатит (в т.ч. серьезная и опасная для жизни гепатотоксичность и фатальный фульминантный гепатит);
- тошнота, рвота, диарея, боль в животе;
- головная боль, утомляемость;
- лихорадка, миалгии, артралгии;
- гранулоцитопения, анемия;
- аллергические реакции (анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница).

Передозировка:

Симптомы: имеются сообщения о случаях передозировки при применении Вирамуна в суточной дозе 800-6000 мг с продолжительностью лечения до 15 дней. У пациентов отмечались отеки, узловатая эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, инфильтраты в легких, сыпь, головокружение, рвота, увеличение уровня трансаминаз и снижение массы тела. После отмены препарата отмечено обратное развитие всех симптомов.

Лечение: отмена препарата. Антидот неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Полноценных контролируемых исследований применения Вирамуна у ВИЧ-1-инфицированных беременных до настоящего времени не проводилось. Вирамун должен применяться при беременности только в тех случаях, когда возможная польза превосходит потенциальный риск для плода.

Безопасность и эффективность Вирамуна, используемого в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери к ребенку, установлена в случае применения препарата в составе режима терапии, включавшего однократный прием внутрь дозы 200 мг матерью во время родов, и пероральное введение однократной дозы 2 мг/кг массы тела новорожденному в течение 72 ч после рождения.

В соответствии с рекомендацией, что ВИЧ-инфицированные матери не должны кормить грудью новорожденных детей во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ, матери, получающие терапию Вирамуном, должны прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Показано, что Вирамун способен индуцировать изоферменты CYP3A и CYP2B, в результате возможно уменьшение концентраций в плазме крови препаратов, применяющихся в составе комбинированной терапии, которые активно метаболизируются с их помощью. Поэтому при одновременном назначении с Вирамуном препаратов, метаболизирующихся CYP3A и CYP2B, может потребоваться коррекция их дозы.

Аналоги нуклеозидов

В случае одновременного применения невирапина с зидовудином, диданозином или залцитабином коррекция дозы невирапина не требуется. В ходе анализа данных о применении зидовудина у ВИЧ-1 инфицированных пациентов (n=11), получавших невирапин (400 мг/сут) в комбинации с зидовудином (100-200 мг 3 раза/сут), установлено, что невирапин приводил к недостоверному снижению (на 28%) AUC зидовудина и недостоверному снижению (на 30%) C_{max} зидовудина, при этом отмечалась значительная вариабельность обоих параметров. Метод парного сравнения данных показал, что зидовудин не оказывал какого-либо влияния на фармакокинетику невирапина. В одном перекрестном исследовании установлено, что невирапин не оказывал влияния на фармакокинетику (в равновесном состоянии) диданозина (n=18) или залцитабина (n=6).

Результаты 28-дневного исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=22), у которых применялся Вирамун, нелфинавир (750 мг 3 раза/сут) и ставудин (30-40 мг 2 раза/сут), показали отсутствие статистически значимых изменений AUC или C_{max} ставудина. Кроме того, в популяционном фармакокинетическом исследовании 90 пациентов, которым ламивудин назначался совместно с Вирамуном или плацебо, было установлено отсутствие изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина, что указывает на отсутствие индуктивного действия Вирамуна на клиренс ламивудина.

Ненуклеозидные аналоги

Результаты клинического исследования (n=23) показали, что показатели фармакокинетики (в равновесном состоянии) невирапина не изменялись при одновременном применении эфавиренза. Однако концентрация эфавиренза в присутствии невирапина достоверно уменьшалась. AUC эфавиренза уменьшилась на 28%, а C_{min} - на 32%. При одновременном применении невирапина и эфавиренза может потребоваться увеличение дозы последнего до 800 мг (1 раз/сут).

Ингибиторы протеаз

В указанных ниже исследованиях Вирамун применялся в дозе 200 мг 1 раз/сут в течение двух недель, и в дозе 200 мг 2 раза/сут - в течение 14 или большего числа последующих дней.

Результаты клинического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=23), получавших невирапин и саквинавир (600 мг 3 раза/сут), показали, что одновременное применение этих препаратов приводило к уменьшению средней величины AUC саквинавира на 38% и не влияло достоверно на уровни невирапина в плазме. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна, но не исключается, что может потребоваться увеличение дозы саквинавира. В другом исследовании (n=20) оценивалось применение саквинавира совместно с ритонавиром (100 мг). Все пациенты одновременно получали невирапин. Это исследование показало, что комбинация саквинавира и ритонавира в дозе 100 мг не оказывала значимого влияния на фармакокинетику невирапина. Влияние невирапина на фармакокинетику саквинавира в присутствии ритонавира в дозе 100 мг расценено как слабое и клинически незначимое.

В случае совместного применения Вирамуна с ритонавиром коррекция режима дозирования не требуется. Результаты клинического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=25), принимавших невирапин и ритонавир (600 мг 2 раза/сут с использованием режима постепенного наращивания дозы), показали отсутствие достоверных изменений концентраций ритонавира или невирапина в плазме.

При проведении клинических испытаний, во время которых ВИЧ-инфицированные пациенты получали Вирамун и индинавир (800 мг каждые 8 ч), показано уменьшение AUC индинавира в среднем на 31%; концентрация невирапина в плазме достоверно не изменялась. Каких-либо определенных клинических выводов в отношении потенциального взаимного влияния одновременно применяющихся невирапина и индинавира сделано не было. В случае применения индинавира совместно с невирапином в дозе 200 мг 2 раза/сут следует рассматривать увеличение дозы индинавира до 1000 мг (через каждые 8 ч). Однако в настоящее время нет сложившегося мнения о том, что кратковременное или долгосрочное противовирусное действие индинавира в дозе 1000 мг (каждые 8 ч), применяющегося вместе с невирапином в дозе 200 мг 2 раза/сут, будет отличаться от эффекта индинавира в дозе 800 мг (каждые 8 ч) и невирапина в дозе 200 мг 2 раза/сут.

Результаты 28-дневного исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=23), принимавших Вирамун и нелфинавир (750 мг 3 раза/сут), показали отсутствие статистически достоверных изменений фармакокинетики нелфинавира после добавления Вирамуна. Концентрация Вирамуна, по-видимому, также не изменялась. Однако в

отношении главного метаболита нелфинавира (M8), который имеет сравнимую активность с основным соединением, установлено уменьшение средних величин AUC на 62%, C_{max} на 59% и C_{min} на 66%. Адекватная (в отношении безопасности и эффективности) доза нелфинавира для применения в комбинации с невирапином пока не установлена.

Невирапин, использовавшийся в комбинации с лопинавиром/ритонавиром в дозах 400/100 мг 2 раза/сут, приводил к уменьшению средних величин AUC лопинавира на 27% и уменьшению C_{max} и C_{min} на 22% и 55%, соответственно. Для использования в комбинации с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг 2 раза/сут (прием во время еды). Результаты фармакокинетического исследования у детей показали, что концентрации лопинавира при его совместном применении с невирапином снижаются. При использовании в комбинации с невирапином (в тех случаях, когда существует клиническое подозрение, основанное на результатах предшествующего лечения или лабораторных данных) следует рассматривать увеличение дозы лопинавира/ритонавира (у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет) до 13/3.25 мг/кг у детей с массой тела от 7 до 15 кг, до 11/2.75 мг/кг у детей с массой тела от 15 до 45 кг и до максимальной дозы, составляющей 533/133 мг, у детей с массой тела более 45 кг; прием 2 раза/сут. При использовании невирапина с любыми ингибиторами протеазы особых опасений в отношении безопасности не возникало.

Противогрибковые препараты

Применение невирапина (200 мг 2 раза/сут) совместно с кетоконазолом (400 мг 1 раз/сут) приводило к значимому уменьшению медианы AUC кетоконазола на 63% и снижению медианы C_{max} кетоконазола на 40%. В том же исследовании было установлено, что кетоконазол приводил к увеличению на 15-28% концентрации невирапина в плазме. Кетоконазол и невирапин не следует применять совместно.

Воздействие невирапина на фармакокинетику итраконазола неизвестно.

Одновременное применение флуконазола и невирапина приводило к увеличению воздействия невирапина примерно на 100% (по сравнению с ранее проводившимся исследованием, где невирапин использовался в качестве монотерапии). В случае одновременного применения этих препаратов, сопровождающегося риском повышенного воздействия невирапина, необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать пациентов. Клинически значимого влияния невирапина на флуконазол не отмечалось.

Антикоагулянты

Наблюдаемое *in vitro* взаимодействие между невирапином и варфарином является комплексным. В результате взаимодействия в случае совместного применения этих препаратов концентрация варфарина в плазме может изменяться таким образом, что возникает риск как увеличения, так и уменьшения времени свертывания. Результирующее влияние этого взаимодействия может измениться в течение первых недель одновременного применения препаратов или после отмены невирапина. В случае одновременного применения варфарина и невирапина необходим частый контроль протромбинового времени.

Индукторы изоферментов CYP

В открытом исследовании (n=14) при изучении влияния Вирумунa на фармакокинетику (в равновесном состоянии) рифампицина показано отсутствие значимых изменений C_{max} и AUC рифампицина. Напротив, рифампицин существенно уменьшал AUC (на 58%), C_{max} (на 50%) и C_{min} (на 68%) невирапина по сравнению с исходными данными. Поэтому рифампицин и невирапин не должны применяться одновременно. При необходимости лечения микобактериальных инфекций у пациентов, принимающих невирапин, следует рассматривать применение рифабутина вместо рифампицина.

При одновременном назначении Вирумунa в дозе 200 мг 2 раза/сут и рифабутина в дозе 300 мг 1 раз/сут (или 150 мг 1 раз/сут вместе с зидовудином или ингибиторами протеазы) отмечалось недостоверное изменение концентраций рифабутина (увеличение медианы AUC рифабутина на 12% и уменьшение медианы C_{ss}^{min} рифабутина на 3%) и к значимому увеличению медианы C_{ss}^{max} на 20%. Существенных изменений концентраций активного метаболита, 25-О-дезацетил-рифабутина, не установлено. Отмечалась значительная межиндивидуальная вариабельность результатов. У некоторых пациентов выявлено значительное повышение концентраций рифабутина, что может подвергать их более высокому риску токсичности. В том же исследовании показано, что применение рифабутина приводило к явному и достоверному увеличению системного клиренса невирапина (на 9% по сравнению с контролем). Тем не менее, ни одно из этих изменений средних величин не было признано клинически существенным.

При одновременном назначении Вирумунa и препаратов, содержащих зверобой, возможно снижение концентрации невирапина ниже терапевтического уровня, что может привести к утрате вирусологической эффективности и развитию устойчивости вируса к Вирумуну. Поэтому не рекомендуется назначать одновременно данную комбинацию.

Ингибиторы изоферментов CYP

Результаты изучения взаимодействия невирапина и кларитромицина (n=18) показали, что происходит существенное уменьшение AUC (на 30%), C_{max} (на 21%) и C_{min} (на 46%) кларитромицина, но одновременно достоверное увеличение AUC (на 58%) и C_{max} (на 62%) его активного метаболита, 14-ОН кларитромицина. Отмечалось достоверное увеличение C_{min} (на 28%) невирапина и недостоверное увеличение его AUC (на 26%) и C_{max} (на 24%). Эти данные позволяют предположить, что при одновременном применении этих препаратов какие-либо изменения их дозирования не требуются. Однако при лечении пациента с инфекцией, вызываемой комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, следует рассматривать назначение альтернативного препарата, т.к. активный метаболит кларитромицина в этом случае неэффективен.

В ходе субпопуляционного анализа, проведенного у пациентов, получавших Вирамун в клинических исследованиях, показано, что базальные концентрации невирапина в плазме (в равновесном состоянии) были повышены у пациентов, принимавших циметидин (+7%, n=13).

Пероральные контрацептивы

Невирапин (200 мг 2 раза/сут) был применен одновременно с противозачаточным препаратом, содержащим этинилэстрадиол (35 мкг) и норэтидрон (1 мг), внутрь однократно. По сравнению с концентрациями в плазме, установленными до применения невирапина, медиана AUC 17 α -этинилэстрадиола через 28 дней применения невирапина значительно уменьшилась (на 29%). Отмечалось также достоверное уменьшение средних величин времени циркуляции и T_{1/2} этинилэстрадиола. Установлено значимое снижение (на 18%) медианы AUC норэтидрона (при отсутствии изменений средних величин времени циркуляции или T_{1/2}). Степень этих изменений может указывать на необходимость коррекции дозы перорального контрацептива в случае его применения не в целях контрацепции, а по другим показаниям (например, для лечения эндометриоза), если он используется совместно с невирапином. Однако при использовании пероральных противозачаточных средств, содержащих эстроген/прогестерон, также возникает риск неэффективной контрацепции. Поэтому рекомендуется использование других методов контрацепции (например, барьерных). В случае использования у пациентов, получающих невирапин, пероральных контрацептивов по другим медицинским показаниям, необходим контроль их терапевтического эффекта.

Другие взаимодействия

В исследовании *in vitro* с печеночными микросомами человека показано, что образование гидроксированных метаболитов невирапина не нарушается в присутствии дапсона, рифабутина, рифампицина и триметоприма/сульфаметоксазола. Кетоконазол и эритромицин приводят к значительному уменьшению образования гидроксированных метаболитов невирапина. Клинических исследований не проводилось.

Следует отметить, что концентрация некоторых других веществ, являющихся субстратами CYP3A и CYP2B, при назначении их совместно с Вирамуном, может быть снижена.

Вследствие особенностей метаболизма метадона, невирапин может снижать его концентрацию в плазме крови путем усиления метаболизма метадона в печени. У пациентов, получавших одновременно метадон и Вирамун, отмечены случаи развития наркотического синдрома отмены (при применении такой комбинации следует контролировать состояние пациента и корректировать дозу метадона).

Особые указания и меры предосторожности:

Следует учитывать, что первые 18 недель лечения Вирамуном являются важным периодом, требующим тщательного наблюдения за пациентами с целью своевременного выявления возможных тяжелых и угрожающих жизни кожных реакций (в т.ч. синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза), выраженного гепатита или печеночной недостаточности. Наибольший риск гепатотоксических и дерматологических реакций существует в первые 6 недель терапии. Риск нежелательных явлений со стороны печени повышен у женщин и у пациентов с более высоким числом CD4 клеток. В течение начального 14-дневного периода особое внимание должно быть уделено тщательному соблюдению режима дозирования.

Дерматологические реакции

У пациентов, получавших Вирамун, отмечались серьезные и угрожающие жизни дерматологические реакции, в т.ч. со смертельным исходом. Наблюдался случай синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и синдрома гиперчувствительности, характеризовавшегося сыпью, общими реакциями и поражением внутренних органов. Необходимо тщательное наблюдение пациентов в течение первых 18 недель лечения. Наблюдение требуется и в случае развития изолированной сыпи. Вирамун должен отменяться у любого пациента в случае развития выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся общими симптомами (лихорадка, образование пузырей, изменения в полости рта, конъюнктивит, отек лица, боли в суставах или мышцах, общее недомогание), при синдроме Стивенса-Джонсона или токсическом эпидермальном некролизе. Вирамун должен быть отменен у любого пациента в случае развития реакций гиперчувствительности, характеризующихся сыпью и общими симптомами, а также изменениями внутренних органов (в т.ч. при гепатите, эозинофилии, гранулоцитопении и дисфункции почек) или другими признаками поражения внутренних органов.

Пациентам необходимо сообщить о том, что основным проявлением токсичности Вирамуна является сыпь. При назначении препарата должен использоваться режим дозирования, рекомендуемый для начального периода лечения, т.к. установлено, что это уменьшает частоту возникновения сыпи. В большинстве случаев сыпь, связанная с приемом Вирамуна, возникает в первые 6 недель терапии. Поэтому именно в течение этого периода необходимо тщательное наблюдение пациентов в отношении дерматологических реакций. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае развития какой-либо сыпи во время начального периода лечения дозу препарата не следует повышать до тех пор, пока сыпь не исчезнет.

Показано, что одновременное применение преднизона (40 мг/день, в течение первых 14 дней приема Вирамуна) не уменьшает частоту возникновения сыпи, а, напротив, может учащать дерматологические реакции в течение первых 6 недель терапии.

К числу факторов риска развития серьезных кожных реакций относится нарушение рекомендации о применении препарата в дозе 200 мг/сут в течение начального периода терапии. Риск развития более серьезных исходов дерматологических реакций возрастает в случае промедления с обращением за медицинской консультацией после начала появления симптомов. Риск развития сыпи у женщин, по-видимому, больше чем у мужчин, как в случае применения Вирамуна, так и терапии, не содержащей Вирамун.

Пациент, у которого возникает выраженная сыпь или сыпь, сопровождающаяся общими симптомами (лихорадка, образование пузырей, изменения в полости рта, конъюнктивит, отек лица, боли в суставах или мышцах, общее недомогание), должен прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом. Повторное применение Вирамуна у этих пациентов не допускается.

Если у пациента отмечается сыпь и есть подозрение на связь с приемом Вирамуна, должно быть проведено исследование функции печени. У пациентов с умеренными или выраженными нарушениями (АСТ или АЛТ превышает ВГН более чем в 5 раз), Вирамун следует отменить.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности, характеризующихся сыпью, которая сопровождается общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) в сочетании с признаками поражения внутренних органов, например гепатитом, эозинофилией, гранулоцитопенией и дисфункцией почек, невирапин должен быть отменен; повторное применение невирапина не допускается.

Гепатотоксические реакции

У пациентов, лечившихся невирапином, отмечались серьезные или угрожающие жизни гепатотоксические реакции, включая фатальный фульминантный гепатит. Критическое значение имеют первые 18 недель лечения, в течение которых необходим тщательный контроль. Наивысший риск реакций со стороны печени отмечается в первые 6 недель терапии. Повышенный риск нежелательных гепатологических реакций отмечается у женщин и пациентов с более высоким числом CD4 клеток. Этот риск сохраняется и в дальнейшем, поэтому частый контроль должен продолжаться на протяжении всего лечения. Необходимо проинформировать пациентов о том, что реакции со стороны печени являются основным видом токсичности Вирамуна и появление признаков, указывающих на развитие гепатита, должно быть поводом для незамедлительной консультации с врачом.

О серьезной гепатотоксичности, включая развитие печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени, сообщалось при использовании многократных доз Вирамуна с целью постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, что не относится к числу одобренных показаний для применения этого препарата.

Более высокий риск нежелательных реакций со стороны печени во время проведения любой антиретровирусной терапии, в т.ч. и во время применения режимов, включающих Вирамун, отмечается при исходном увеличении уровней АСТ или АЛТ более чем в 2.5 раза по сравнению с ВГН и/или при наличии гепатита В и/или С. Риск развития гепатотоксических реакций, ассоциированных с сыпью, у женщин, по-видимому, в 3 раза выше, чем у мужчин (4.6% в сравнении с 1.5%). Риск развития гепатотоксических реакций, ассоциированных с сыпью при лечении Вирамуном, может быть также выше у пациентов с более высоким числом CD4 клеток. По данным ретроспективного анализа у женщин с числом CD4 клеток более 250 клеток/мм³, риск гепатотоксических реакций, ассоциированных с сыпью, был в 9 раз выше, чем у женщин с числом CD4 клеток менее 250 клеток/мм³ (8.4% в сравнении с 0.9%). Повышенный риск наблюдался и у мужчин с числом CD4 клеток более 400 клеток/мм³ по сравнению с мужчинами с числом CD4 клеток менее 400 клеток/мм³ (4.5% в сравнении с 0.7%).

Контроль функции печени

При использовании Вирамуна сообщалось об изменениях показателей функции печени, иногда возникающих уже в первые недели терапии. Бессимптомное повышение уровня ферментов печени описывается часто и не является безусловным противопоказанием для применения Вирамуна. Бессимптомное повышение ГГТ не является противопоказанием к продолжению терапии.

Рекомендуется строгий контроль показателей функции печени через короткие интервалы времени в зависимости от клинического состояния пациентов, особенно в течение первых 18 недель лечения. Клинический и лабораторный контроль должен продолжаться на протяжении всего периода лечения Вирамуном. Врачи и пациенты должны быть настороженно относиться к таким продромальным симптомам гепатита как анорексия, тошнота, желтуха, билирубинемия, ахоличный стул, гепатомегалия или болезненность печени. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращаться за медицинской консультацией в таких случаях.

В случае повышения АСТ или АЛТ более чем в 2.5 раза по сравнению с ВГН перед началом или в процессе лечения, показатели функции печени должны контролироваться более часто во время регулярных клинических визитов. Вирамун не должен назначаться пациентам, у которых исходный уровень АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает ВГН (до тех пор, пока он стабильно не снизится до уровня менее чем в 5 раз превышающего ВГН).

Если АСТ или АЛТ превышают более чем в 5 раз ВГН в ходе лечения, Вирамун должен быть немедленно отменен. Если уровни АСТ и АЛТ возвращаются к исходным значениям и если у пациента не возникают какие-либо клинические признаки или симптомы гепатита, общие симптомы или другие явления, указывающие на нарушения функции внутренних органов, применение Вирамуна может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинической ситуации. Повторное назначение Вирамуна должно осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной настороженности, в начальной дозе 200 мг/сут (в течение 14 дней), с последующим ее повышением до 400 мг/сут. Если нарушения функции печени возобновляются, невирапин должен быть окончательно отменен.

Если возникает гепатит, сопровождающийся такими клиническими проявлениями, как анорексия, тошнота, рвота, желтуха, и лабораторными нарушениями (умеренные или значительные изменения показателей функции печени, без учета ГГТ), невирапин должен отменяться окончательно. Вирамун не должен назначаться повторно тем пациентам, у которых потребовалась его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.

Другие предостережения

В случае применения Вирамуна в комбинации с другими антиретровирусными препаратами сообщалось и о развитии таких нежелательных реакций, как панкреатит, периферическая невропатия и тромбоцитопения. Эти явления часто ассоциируются с другими антиретровирусными препаратами. Их возникновение можно ожидать при использовании Вирамуна в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением невирапина невелика.

У пациентов, получающих Вирамун или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому такие пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Сведений о способности Вирамуна уменьшать риск горизонтальной трансмиссии ВИЧ-1 другим лицам не имеется.

Несмотря на то, что способность Вирамуна предотвращать трансмиссию ВИЧ-1 от матери ребенку установлена (у женщин, не получавших другие антиретровирусные препараты), для минимизации возможности передачи ВИЧ-1 ребенку, рекомендуется более интенсивное лечение матери до родов с применением комбинаций антиретровирусных препаратов (когда это возможно).

Вирамун интенсивно метаболизируется в печени, а метаболиты невирапина выводятся преимущественно почками. Результаты фармакокинетических исследований указывают на необходимость соблюдения осторожности при назначении Вирамуна пациентам с умеренной дисфункцией печени. Вирамун не должен назначаться пациентам со значительными нарушениями функции печени.

Фармакокинетические исследования, проведенные у пациентов с нарушениями функции почек, находившихся на гемодиализе, показали, что вспомогательная терапия Вирамуном с добавлением дозы, составляющей 200 мг, после каждого сеанса диализа может помочь компенсировать влияние диализа на клиренс Вирамуна. Таким образом, у пациентов с КК более 20 мл/мин изменений дозирования Вирамуна не требуется.

Женщинам, принимающим Вирамун, не следует использовать в качестве основного метода контрацепции пероральные противозачаточные средства и другие гормональные методы, т.к. невирапин может снижать концентрации этих препаратов в плазме. Кроме того, в случае применения во время терапии Вирамуном пероральных контрацептивных средств в целях гормональной регуляции, необходим контроль терапевтического эффекта гормонального лечения.

Существующие данные фармакокинетических исследований указывают на нецелесообразность одновременного применения рифампицина и невирапина. При необходимости лечения сопутствующего туберкулеза у пациентов, получающих терапию невирапином, может рассматриваться возможность применения рифабутина. Рифабутин и невирапин могут применяться совместно без изменений дозирования.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований по влиянию препарата на способность к управлению автомобилем и машинным оборудованием не проводилось.

При нарушениях функции почек

Фармакокинетические исследования, проведенные у пациентов с нарушениями функции почек, находившихся на гемодиализе, показали, что вспомогательная терапия Вирамуном с добавлением дозы, составляющей 200 мг после каждого сеанса диализа, может помочь компенсировать влияние диализа на клиренс Вирамуна. Таким образом, у пациентов с КК более 20 мл/мин изменений дозирования Вирамуна не требуется.

При нарушениях функции печени

Препарат не назначают при выраженных нарушениях функции печени или в случае исходного увеличения уровня АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы, до тех пор, пока значения АСТ/АЛТ не снизятся (устойчиво) до уровня, который не превышает верхнюю границу нормы в 5 раз. Вирамун не следует назначать повторно пациентам, у которых ранее в ходе терапии невирапином отмечалось повышение уровня АСТ или АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, или пациентам, у которых после повторного применения невирапина отмечалось возобновление нарушений функции печени.

Применение в детском возрасте

Возможно применение по показаниям.

Вирамун

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°C. Препарат должен быть использован в течение 2 мес с момента вскрытия флакона.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Viramun>