Вирамун (таблетки)



Код АТХ:

- J05AG01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Невирапин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

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.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — противовирусное.

Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ–1. Невирапин непосредственно соединяется с обратной транскриптазой (ОТ) и блокирует РНК- и ДНК-зависимые реакции ДНК -полимеразы, разрушая каталитический центр фермента. Действие невирапина не является конкурентным по отношению к нуклеозидам и трифосфатам нуклеозидов. Препарат не блокирует обратную транскриптазу ВИЧ–2 и ДНК-полимеразу эукариотов (человеческая ДНК-полимераза альфа, бета, гамма или дельта)..

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:

- ВИЧ-инфекция
- Инфекции

Противопоказания:

— клинически значимая повышенная чувствительностью 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 Вирамуна, были тошнота, утомляемость, лихорадка, головная боль, рвота, диарея, боль в животе и миалгии; очень редко - анемия и нейтропения.

В *редких* случаях у пациентов, получавших Вирамун 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 Вирамуна 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 лечения[3] (вне зависимости от причинной связи)

	Вирамун	**Плацебо**
	n=1374 (%)	n=1331 (%)
Сыпь всех градаций [4]	24	14.9
Градации 3 или 4 [4]	1.7	0.2

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

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

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

[4]Система 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 Вирамун, к 1 году лечения примерно в 2 раза превышал такой риск при применении плацебо. Как в группе, где применялся Вирамун, 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 Вирамуном 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 BI 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 BI 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/м^2 1 раз/сут на протяжении двух недель, а в последующем 120 мг/м^2 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 зальцитабина (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 требоваться 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 Вирамуна 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 Вирамуна 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-O-дезацетил-рифабутина, не установлено. Отмечалась значительная межиндивидуальная вариабельность результатов.

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. Наблюдались случаи 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/мм^3, риск гепатотоксических реакций, ассоциированных с сыпью, был в 9 раз выше, чем у женщин с числом CD4 клеток менее 250 клеток/мм^3 (8.4% в сравнении с 0.9%). Повышенный риск наблюдался и у мужчин с числом CD4 клеток более 400 клеток/мм^3 по сравнению с мужчинами с числом CD4 клеток менее 400 клеток/мм^3 (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 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 дол

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°С. 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_tabletki