

## Вирасепт



### Полезные ссылки:

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

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

<b>Порошок для приема внутрь</b>	<b>1 г</b>
нелфинавир (в форме мезилата)	50 мг
144 г - флаконы полиэтиленовые (1) в комплекте с мерной ложкой - пачки картонные.	
<b>Таблетки, покрытые оболочкой</b>	<b>1 таб.</b>
нелфинавир	250 мг

270 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

300 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Протеаза вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ, способного к инфицированию. Расщепление этих вирусных полипротеинов крайне важно для созревания инфекционного вируса. Нелфинавир связывается с активным участком протеазы ВИЧ и препятствует расщеплению полипротеинов, что приводит к образованию незрелых вирусных частиц, неспособных к инфицированию других клеток.

#### Противовирусная активность *in vitro*

Противовирусная активность нелфинавира *in vitro* была продемонстрирована в условиях острой и хронической ВИЧ-инфекции в линиях лимфобластных клеток, лимфоцитах периферической крови и моноцитах и макрофагах. Нелфинавир активен в отношении широкого спектра лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, штамма ROD. 95% эффективная концентрация (EC<sub>95</sub>) нелфинавира колеблется от 7 до 111 нМ (в среднем, 58 нМ). Нелфинавир оказывает аддитивный и синергический эффект в отношении ВИЧ как компонент двойных и тройных комбинированных режимов терапии, в которые входят ингибиторы обратной транскриптазы зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), диданозин (ddl),зальцитабин (ddC) и ставудин (d4T), без усиления цитотоксичности последних.

#### Эффективность

Монотерапия нелфинавиром или комбинированная терапия с другими противоретровирусными препаратами уменьшает вирусную нагрузку и повышает число CD4 клеток у ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Уменьшение концентрации РНК ВИЧ при монотерапии Вирасептом менее выражено и имеет более короткую продолжительность, чем на комбинированной терапии.

#### Возможность формирования резистентности и перекрестной резистентности

*In vitro* были получены изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к нелфинавиру. Генотипирование варианта вируса, чувствительность которого была снижена в 9 раз, показал уникальное замещение аспартовой кислоты (D) на

аспарагин (N) в протеазе ВИЧ у аминокислотного остатка 30 (D30N). В соответствии с результатами *in vitro*, доминирующим изменением генов протеазы ВИЧ в клинических изолятах вируса было замещение D30N, которое у ряда больных сохранялось до 44-й недели терапии. Мутации, описанные для других ингибиторов протеазы, либо не наблюдались никогда (G48V, V82F/T, I84V), либо наблюдались очень редко (L90M). Анализ аминокислотной последовательности генов протеазы, полученных от больных, взятых методом случайной выборки и в течение периода до 16 недель получавших либо монотерапию нелфинавином, либо нелфинавир в комбинации с зидовудином и ламивудином в рамках крупных исследований, показал достоверное по сравнению с монотерапией уменьшение генотипической резистентности к нелфинавиру в том случае, если он назначался в комбинации с зидовудином и ламивудином (56% и 12%, соответственно).

Перекрестная резистентность между нелфинавином и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку эти препараты действуют на разные ферменты-мишени. Изоляты ВИЧ с высокой степенью устойчивости к зидовудину, ламивудину, невирапину и пиридиону остаются полностью чувствительными к нелфинавиру. *In vitro* чувствительность шести клинических изолятов вируса, содержащих замещение в положении D30N, к саквинавиру, ритонавиру, индинавиру и ампинавиру не изменялась. Перекрестная резистентность между нелфинавином и другими ингибиторами протеазы изучалась у тех больных, у которых в ходе клинических исследований на фоне приема нелфинавира уровень РНК ВИЧ возрастал. 24 пациента, ранее получивших массивную противоретровирусную терапию ингибиторами обратной транскриптазы (среднее число препаратов = 2.9) и нелфинавином, в среднем, в течение 59.7 недель, перевели на другой ингибитор протеазы. В момент перевода уровень РНК ВИЧ составлял 4.44  $\log_{10}$  копий/мл. После начала терапии новым ингибитором протеазы у 16 из 24 больных (67%) была достигнута стойкая супрессия вирусной нагрузки на протяжении 56 недель.

После того, как Вирасепт был назначен 65 больным, ранее получавшим ингибиторы обратной транскриптазы (в среднем, сменив по 4.4 препарата) и ингибиторы протеазы (по 2 препарата), у 51% вирусная нагрузка снизилась более, чем на 0.5  $\log_{10}$ .

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства нелфинавира изучались у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных больных, при этом существенных различий между ними не обнаружено.

#### *Всасывание*

После однократного или многократного перорального приема 500-750 мг (2 или 3 таб. по 250 мг) нелфинавира во время еды  $C_{max}$  препарата в плазме достигались, как правило, через 2-4 ч. После многократного приема по 750 мг через каждые 8 ч в течение 28 дней (равновесное состояние)  $C_{max}$  в плазме составляли 3-4 мкг/мл, а минимальные (непосредственно перед приемом следующей дозы) - 1-3 мкг/мл. После однократного приема разных доз наблюдалось конценрации нелфинавира в плазме возрастали быстрее, чем соответствующие дозы. Абсолютная биодоступность препарата не определена, однако исследование с радиоактивной меткой, с учетом большого количества метаболитов, обнаруживаемых в моче, позволило предположить, что всасывается около 78% перорально принятой дозы.

При приеме препарата во время еды его  $C_{max}$  в плазме и AUC постоянно были в 2-3 раза выше, чем после приема натощак. Увеличение плазменных концентраций после приема препарата во время еды не зависело от содержания жира в пище.

#### *Распределение*

У человека и животных расчетный  $V_d$  (2-7 л/кг) превышал общий объем воды в организме, что позволяет предполагать обширное проникновение нелфинавира в ткани. Хотя исследований у человека не проводилось, однократное введение С-нелфинавира в дозе 50 мг/кг крысам показало, что его концентрации в головном мозгу были ниже, чем в других тканях, однако *invitro*превышали 95% эффективную противовирусную концентрацию ( $EC_{95}$ ). В сыворотке нелфинавир в большой степени (>98%) связывается с белками.

#### *Метаболизм*

После однократного перорального приема 750 мг  $^{14}C$ -нелфинавира неизмененный нелфинавир составлял 82-86% радиоактивности в плазме. В плазме были найдены одинизглавных и несколько побочных метаболитов, образующихся путем окисления. Главный оксиметаболит *invitro*обладает такой же противовирусной активностью, как и исходный препарат. *In vitro* метаболизм нелфинавира осуществляется под влиянием многочисленных изоферментов цитохрома P-450, в т.ч. CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6.

#### *Выведение*

Показатели перорального клиренса после однократного (24-33 л/ч) и повторного приема (26-61 д/ч) указывают на умеренную и высокую печеночную биодоступность нелфинавира.  $T_{1/2}$  терминальной фазы в плазме, как правило, равнялся 3.5-5 ч. Большая часть (87%) перорально принятой дозы в 750 мг, содержащей  $^{14}C$ -нелфинавир, обнаруживалась в кале; радиоактивность каловых масс была обусловлена меченым нелфинавином (22%) и его многочисленными оксиметаболитами. В моче обнаруживалось лишь 1-2% принятой дозы, причем главным образом - в виде неизмененного нелфинавира.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У детей в возрасте от 2 до 13 лет пероральный клиренс нелфинавира примерно в 2-3 раза выше, чем у взрослых.

## Вирасепт

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

Назначение Вирасепта в виде порошка для приема внутрь или таблеток в дозах около 25-30 мг/кг 3 раза/сут во время еды позволяет достичь  $C_{ss}$  в плазме, аналогичных таковым у взрослых больных, получающих по 750 мг 3 раза/сут.

### Показания к применению:

— комбинированная терапия ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей, вместе с противоретровирусными препаратами из группы нуклеозидных аналогов.

### Противопоказания:

— одновременный прием препаратов с узким терапевтическим окном, являющихся субстратами системы цитохрома P450 (СУРЗА4) (терфенадином, астемизолом, цизапридом, амиодароном, хинидином, триазоломом, мидазоламом и производными спорыньи);

— повышенная чувствительность к нелфинавиру или любому наполнителю, входящему в состав препарата.

### Способ применения и дозы:

Таблетки и порошок Вирасепта следует принимать во время еды.

**Взрослые и дети старше 13 лет:** по 750 мг (3 таб. 250 мг) 3 раза/сут внутрь.

**Дети до 13 лет включительно:** по 25-30 мг/кг 3 раза/сут. Детям, которые не могут глотать таблетки, Вирасепт можно назначать в виде порошка для приема внутрь.

*Рекомендованное для детей число таблеток или количество порошка Вирасепта для приема 3 раза/сут*

Масса тела, кг	Число таблеток	Число мерных ложек*	Число чайных ложек
		на 1 г порошка	без верха
7.5- <8.5	-	4	1
8.5-<10.5	-	5	1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>
10.5-<12	-	6	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
12-14	-	7	1 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>
14-16	-	8	2
16-18	-	9	2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>
18 < 23	2	10	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
≥23	3	15	3 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>

Порошок можно смешивать с водой, молоком, смесями для искусственного вскармливания, в т.ч. соевыми, соевым молоком, пудингом. Порошок Вирасепта, смешанный с этими продуктами, рекомендуется использовать не позже, чем через 6 ч. Не рекомендуется смешивать порошок Вирасепта с кислыми средами (апельсиновый или яблочный сок, яблочный соус), поскольку в результате он приобретает горький вкус. Добавлять воду во флаконы с порошком Вирасепта нельзя.

### Нарушение функции печени и почек

В настоящее время данных по этим категориям больных еще не получено, поэтому специальных рекомендаций по дозированию дать не представляется возможным.

### Побочное действие:

Безопасность Вирасепта оценивалась у больных, получавших препарат в виде монотерапии или в сочетании с нуклеозидными аналогами. Большинство из наблюдавшихся нежелательных явлений были выражены слабо. Самым частым побочным действием Вирасепта была диарея.

В клинических исследованиях с частотой > 2% отмечались следующие нежелательные явления (возможно или вероятно связанные с приемом Вирасепта или при невозможности оценки причинной связи с препаратом):

*Со стороны кожных покровов:* сыпь.

*Со стороны пищеварительной системы:* метеоризм, тошнота.

*Лабораторные изменения:* уменьшение числа нейтрофилов, повышение активности креатинкиназы.

Вне клинических исследований, в ходе применения препарата в повседневной практике, редко отмечались следующие побочные реакции: реакции повышенной чувствительности, включая бронхоспазм, умеренно или сильно выраженную сыпь, лихорадку и отеки; рвота.

У некоторых больных комбинированная противоретровирусная терапия с применением ингибиторов протеазы может сопровождаться перераспределением жировых депо, в т.ч. уменьшением количества периферической жировой клетчатки и увеличением висцерального жира, гипертрофией молочных желез и отложением жира по задней поверхности шеи (горбик). Применение ингибиторов протеазы может сопровождаться также нарушениями обмена веществ в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и гипергликемии, а также усилением спонтанных кровотечений у больных гемофилией.

## **Передозировка:**

Данные об острой передозировке Вирасепта у человека ограничены. Специфического антидота при передозировке Вирасепта нет. По показаниям, невсосавшийся препарат удаляют, вызывая рвоту или промыванием желудка. Для удаления невсосавшегося препарата целесообразно назначить активированный уголь. Поскольку нелфинавир в высокой степени связывается с белками, диализ вряд ли будет устранять значительные количества препарата из крови.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах, в которых животные получали дозы, обеспечивавшие такую же системную экспозицию к препарату, как используемые в клинике, никаких нежелательных явлений, связанных с препаратом, не наблюдалось.

Клинические опыт применения у беременных женщин отсутствует. До появления дополнительных данных Вирасепт следует назначать при беременности только в исключительных случаях.

ВИЧ-инфицированным женщинам ни в коем случае не рекомендуется кормить детей грудью во избежание заражения их ВИЧ. Данные по экскреции нелфинавира с женским молоком отсутствуют. Исследования на лактирующих крысах показали, что нелфинавир попадает в грудное молоко. Данные об экскреции нелфинавира в грудное молоко у человека нет. Женщинам рекомендуется прекратить кормление грудью, если они получают Вирасепт.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Нелфинавир метаболизируется частично системой CYP3A. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении индукторов CYP3A или потенциально токсичных препаратов, которые сами метаболизируются с помощью CYP3A. По данным, полученным *in vitro*, в терапевтических концентрациях нелфинавир вряд ли подавляет активность других изоферментов цитохрома P450.

### ***Другие противоретровирусные препараты***

#### *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы*

Клинически значимых взаимодействий между нелфинавиром и нуклеозидными аналогами (особенно зидовудином + ламивудином, ставудином и ставудином + диданозином) не наблюдалось. Поскольку диданозин рекомендуется принимать на пустой желудок, Вирасепт следует принимать во время еды через 1 ч после диданозина или более, чем за 2 ч до приема диданозина.

#### *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы*

Клинического взаимодействия между Вирасептом и эфавиренцем не отмечалось. Одновременное назначение этих препаратов увеличивает AUC нелфинавира на 20%, при этом AUC эфавиренза не изменяется. Коррекция дозы при их одновременном приеме не требуется.

Одновременный прием делавирдина и нелфинавира сопровождался удвоением экспозиции к нелфинавиру и уменьшением экспозиции к делавирдину на 40%. Безопасность этой комбинации не установлена.

#### *Другие ингибиторы протеазы*

Одновременный прием ритонавира и Вирасепта приводил к увеличению AUC нелфинавира на 152% и весьма незначительному изменению AUC ритонавира. В настоящее время данных по эффективности и безопасности этой комбинации нет.

Одновременный прием Вирасепта и индинавира приводил к увеличению AUC нелфинавира на 83%, AUC индинавира - на 51%. В настоящее время данных по эффективности и безопасности этой комбинации нет.

Одновременный прием Вирасепта и саквинавира в мягких желатиновых капсулах (Фортовазы) приводил к увеличению AUC нелфинавира на 18%, AUC саквинавира - в 4 раза. Если Вирасепт назначают в комбинации с саквинавиrom в твердых желатиновых капсулах (Инвиразой) в рекомендованных дозах по 600 мг 3 раза/сут, коррекция дозы не требуется.

#### *Индукторы ферментов метаболизма*

Рифампин уменьшает AUC нелфинавира на 82%. Другие мощные индукторы CYP3A (невирапин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) также могут уменьшить концентрации нелфинавира в плазме. Если больному, принимающему Вирасепт, необходимо лечение вышеперечисленными препаратами, врач должен искать им альтернативу. Одновременное назначение Вирасепта и рифабутина приводит к уменьшению AUC нелфинавира на 32% и к увеличению AUC рифабутина примерно на 200%. При одновременном приеме Вирасепта и рифабутина дозу последнего нужно уменьшить наполовину.

#### *Ингибиторы ферментов метаболизма*

Одновременное назначение Вирасепта и сильного ингибитора CYP3A, кетоконазола, сопровождалось увеличением AUC нелфинавира на 35%. Это изменение не считается клинически значимым, поэтому коррекция дозы при одновременном назначении этих препаратов не требуется. С учетом метаболических особенностей, ожидать клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими специфическими ингибиторами CYP3A (флюконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином) не приходится, однако исключить такую возможность нельзя.

#### *Другие возможные взаимодействия*

Вирасепт повышает концентрации терфенадина в плазме, следовательно, их не следует назначать одновременно во избежание тяжелых или угрожающих жизни аритмий. Поскольку вероятны аналогичные взаимодействия с астемизолом и цизапридом, Вирасепт не следует назначать одновременно и с этими препаратами. Хотя специальных исследований на эту тему не проводилось, мощные седативные средства, метаболизирующиеся CYP3A, например, триазолам или мидазолам, также не следует применять вместе с Вирасептом, поскольку их седативный эффект может удлиниться. Вирасепт может увеличивать плазменные концентрации других веществ, являющихся субстратами для CYP3A (например, блокаторов кальциевых каналов), следовательно, в таких случаях больных нужно тщательно наблюдать на предмет признаков токсичности этих препаратов.

#### *Оральные контрацептивы*

Прием Вирасепта по 750 мг 3 раза/сут и комбинированного орального контрацептива, содержавшего 400 мкг норэтиндрона и 35 мкг 17- $\alpha$ -этинилэстрадиола на протяжении 7 дней сопровождалось снижением AUC этинилэстрадиола на 47%, а AUC норэтиндрона - на 18%. Следует рассмотреть вопрос о применении других мер контрацепции.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

Нелфинавир метаболизируется и выводится, в основном, печенью. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при назначении Вирасепта больным с нарушением функции печени.

С мочой выводится лишь 1-2% дозы Вирасепта, следовательно, нарушение функции почек вряд ли повлияет на концентрации нелфинавира в плазме.

Безопасность и эффективность нелфинавира у детей младше 2 лет не установлена.

Имеются сообщения об увеличении частоты кровотечений, в т.ч. спонтанных подкожных гематом и гемартрозов у больных гемофилией, получающих ингибиторы протеазы. Некоторым больным приходилось назначать фактор VIII. Более, чем в половине описанных случаев лечение ингибитором протеазы продолжали или вначале прерывали, а затем возобновляли. Предполагается наличие причинной связи между ингибиторами протеазы и данным типом побочных действий, хотя ее механизм неясен. Следовательно, больным гемофилией необходимо предупреждать о возможном повышении риска кровотечений.

У больных, получающих ингибиторы протеазы, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, гипергликемии и ухудшения компенсации уже имеющегося сахарного диабета. Иногда гипергликемия была очень высокой, в ряде случаев ей сопутствовал кетоацидоз. У многих из этих больных имели место сопутствующие состояния и заболевания, требовавшие применения препаратов, которые также могли способствовать развитию сахарного диабета или гипергликемии. Причинная связь между применением ингибиторов протеазы и развитием гипергликемии и диабета не установлена.

При физикальном осмотре больных следует обращать внимание на признаки перераспределения жировой клетчатки. Необходимо помнить об определении липидов сыворотки и глюкозы крови. Механизм развития этих нежелательных

## **Вирасепт**

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

---

явлений и их отдаленные последствия, в т. ч. повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, пока неясны.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Вирасепта одновременно с индукторами, ингибиторами или субстратами изофермента CYP3A4; при этом может потребоваться коррекция дозы препаратов.

### ***При нарушениях функции почек***

С мочой выводится лишь 1-2% дозы Вирасепта, следовательно, нарушение функции почек вряд ли повлияет на концентрации нелфинавира в плазме.

### ***При нарушениях функции печени***

Нелфинавир метаболизируется и выводится, в основном, печенью. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при назначении Вирасепта больным с нарушением функции печени.

### ***Применение в детском возрасте***

**Дети до 13 лет включительно:** по 25-30 мг/кг 3 раза/сут. Детям, которые не могут глотать таблетки, Вирасепт можно назначать в виде порошка для приема внутрь.

Безопасность и эффективность нелфинавира у детей младше 2 лет не установлена.

## **Условия хранения:**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

## **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Virasept>