

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ВИРАМУН, 50 мг/5мл, суспензия для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: невирапин

Каждый мл суспензии для приема внутрь содержит 10 мг невирапина (в виде невирапина гемигидрата 10,35 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

- сорбитол-70 – 231,3 мг, сахароза – 150 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.)
- метилпарагидроксибензоат – 1,8 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,24 мг (см. раздел 4.4.).
- данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на единицу дозирования, то есть, по сути, не содержит натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для приема внутрь.

Белая или почти белая однородная суспензия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ВИРАМУН показан к применению у взрослых и детей от 0 месяцев:

- Для лечения ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.
- Для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку у женщин, 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, применяемой после рождения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом ВИРАМУН должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Для снижения частоты развития кожной сыпи взрослым и детям следует принимать только одну дозу препарата в день в течение первых 14 дней (“вводный период”). Если в этом периоде развивается кожная сыпь, то следует немедленно обратиться к врачу за консультацией и не повышать дозу.

Взрослые

200 мг один раз в день в течение первых 14 дней, затем следует принимать обычную дозу 200 мг два раза в день.

Особые группы пациентов

Беременные и их новорожденные дети (предотвращение трансмиссии ВИЧ от матери ребенку)

Рекомендуется следующий режим дозирования для беременных и их новорожденных детей:

Беременные: 200 мг как можно раньше после начала родовой деятельности.

Новорожденные: 2 мг/кг однократно в течение 72 часов после рождения. Если мать получила ВИРАМУН менее чем за два часа до родов, то новорожденному следует ввести первую дозу (2 мг/кг) немедленно после рождения, а вторую дозу (2 мг/кг) - в течение 24-72 часов после первой.

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослым пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), требующей проведения диализа, рекомендуется вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг. Пациентам, клиренс креатинина у которых более 20 мл/мин, не требуется коррекции дозы невирапина.

Детям, находящимся на гемодиализе, рекомендуется вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 50% от рекомендуемой суточной дозы, которая компенсирует влияние диализа на клиренс препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени подбора дозы не требуется, однако за такими пациентами необходимо тщательное наблюдение в целях регистрации нежелательных лекарственных реакций.

Дети

Суммарная суточная доза не должна превышать 400 мг. ВИРАМУН может дозироваться у детей либо с учетом площади поверхности тела (ППТ), либо с учетом массы тела.

При учете площади поверхности тела с использованием формулы Mosteller рекомендуемая доза для приема внутрь у детей любого возраста составляет 150 мг/м² один раз в день в течение 14 дней (вводный период), затем по 150 мг/м² два раза в день.

Расчет объема суспензии для приема внутрь (50 мг/5 мл) с учетом площади поверхности тела проводится следующим образом:

Диапазон ППТ (м ²)	Объем (мл)
0,08 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

Формула Mosteller: $ППТ (м^2) = \sqrt{\frac{Рост (см) \times масса тела (кг)}{3600}}$

При учете массы тела рекомендуемая доза для приема внутрь у детей до 8 лет составляет 4 мг/кг один раз в день в течение 14 дней (вводный период), затем 7 мг/кг два раза в день. У детей 8 лет и старше - 4 мг/кг один раз в день в течение 14 дней, затем 4 мг/кг два раза в день.

Расчет объема суспензии для приема внутрь (50 мг/5 мл), после двухнедельного вводного периода, проводится следующим образом:

Диапазон массы тела (кг) для пациентов в возрасте до 8 лет, получающих 7 мг/кг с учетом массы тела.	Диапазон массы тела (кг) для пациентов в возрасте 8 лет и старше, получающих 4 мг/кг с учетом массы тела.	Объем (мл)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5

8,93 – 12,50	15,63 – 21,88	7,5
12,50 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Общие рекомендации

ВИРАМУН следует принимать ежедневно согласно инструкции по применению. В случае пропуска приема препарата не следует удваивать следующую дозу, но нужно как можно быстрее принять очередную дозу.

До начала приема препарата и через соответствующие интервалы в ходе терапии должны проводиться биохимические исследования крови, в том числе исследования функции печени.

Пациенты, у которых во время 14-дневного вводного периода ежедневного приема препарата в дозе 200 мг в день отмечается кожная сыпь, не должны увеличивать дозу до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней, далее необходимо подобрать альтернативные методы терапии.

Пациенты, прервавшие прием препарата ВИРАМУН на срок более 7 дней, при возобновлении терапии должны вновь повторить рекомендуемый режим применения, используя двухнедельный вводный период.

Способ применения

Внутрь. Перед применением флакон необходимо взболтать.

ВИРАМУН может приниматься независимо от приема пищи.

Препарат должен приниматься только в комбинации не менее чем с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами, за исключением случая применения препарата для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку однократно, во время родов или в течение 72 часов после рождения у новорожденного.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к невирапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- ВИРАМУН не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее, в ходе терапии невирапином потребовалась его отмена вследствие выраженной сыпи, реакций

гиперчувствительности или развития клинически выраженного гепатита, вызванного приемом препарата.

- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) или случаи исходного увеличения активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), более чем в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (до тех пор, пока активность АСТ/АЛТ не снизится устойчиво до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы). ВИРАМУН не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее отмечалось повышение активности АСТ или АЛТ до уровня, более чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы, или пациентам, у которых после повторного применения невирапина отмечалось возобновление нарушений функции печени.
- Во время приема невирапина не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), вследствие риска снижения концентрации невирапина в плазме и уменьшения его клинического эффекта (см. раздел 4.5.).
- ВИРАМУН не рекомендуется применять с рифампицином, эфавирензом, кетоконазолом, этравиром, рилпивирином, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), атазанавиром (совместно с ритонавиром), фосампренавиром (если не применяется одновременно ритонавир в небольшой дозе) (см. раздел 4.5.).
- Пациентам с редко встречающимися наследственными нарушениями (непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, дефицитом сахаразы-изомальтазы) не следует принимать/ назначать ВИРАМУН в виде суспензии, так как в максимальной рекомендуемой суточной дозе препарата содержится 6 г сахарозы и 6,7 г сорбитола.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (класса А и В по классификации Чайлд-Пью)
- Одновременная терапия с телапревиром, рифабутином, варфарином, метадонем, лопинавиром/ритонавиром, кларитромицином, флуконазолом, итраконазолом, этинилэстрадиолом, индинавиром.

Особые указания

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, за исключением случая применения препарата для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку однократно во время родов и у новорожденного в течение 72 часов после рождения.

Монотерапия препаратом ВИРАМУН сопровождается развитием резистентности к нуклеозидным аналогам ингибиторов обратной транскриптазы. У женщин, ранее получавших однократную дозу препарата ВИРАМУН в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери к ребенку, эффективность препарата ВИРАМУН, применяющегося в составе комбинированной терапии, может снижаться. В тех случаях, когда доступны другие антиретровирусные препараты, режим терапии препаратом ВИРАМУН с применением однократной дозы должен комбинироваться с дополнительными эффективными антиретровирусными препаратами (в соответствии с существующими международными рекомендациями).

Необходимо строго придерживаться рекомендуемого режима дозирования, особенно в течение 14-дневного вводного периода.

Реакции со стороны кожи

Сообщалось о случаях серьезных и угрожающих жизни кожных реакций, в том числе о случаях со смертельным исходом; такие реакции чаще всего развивались в первые 6 недель лечения. К этим реакциям относятся случаи синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза и реакции гиперчувствительности, характеризующиеся сыпью, общим недомоганием и нарушением функции внутренних органов. Следует проводить интенсивный контроль состояния пациентов в первые 18 недель лечения. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов в случае развития изолированной кожной сыпи. ВИРАМУН должен отменяться у любого пациента в случае развития выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся общими симптомами (такими как, лихорадка, образование пузырей, изменения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, боли в суставах и мышцах, общее недомогание), включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз. Не следует возобновлять прием невирапина у таких пациентов. ВИРАМУН должен быть отменен и не должен назначаться вновь в случае развития реакций гиперчувствительности, характеризующихся кожной сыпью и общими симптомами, такими как лихорадка, артралгия, миалгия и лимфаденопатия, а также поражением внутренних органов (гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и нарушение функции почек).

Прием невирапина в дозе выше рекомендуемой может повысить частоту и серьезность кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз.

В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с применением невирапина, наблюдался рабдомиолиз.

Показано, что одновременное применение преднизолона (40 мг/день, в течение первых 14 дней приема невирапина) не уменьшает частоту возникновения сыпи, а, напротив, может увеличивать частоту дерматологических реакций в течение первых 6 недель терапии.

К числу факторов риска развития серьезных кожных реакций относится нарушение рекомендации о применении препарата в дозе 200 мг в день (4 мг/кг или 150 мг/м² у детей и подростков) в течение вводного начального периода лечения. Риск развития серьезных осложнений дерматологических реакций возрастает в случае промедления с обращением за медицинской консультацией после начала симптомов. Риск развития сыпи у женщин выше, чем у мужчин, как в случае применения невирапина, так и в случае терапии, не содержащей невирапин.

Пациентов необходимо информировать, что основным проявлением токсичности препарата ВИРАМУН является сыпь. Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться к врачу, чтобы избежать задержки между развитием первоначальных симптомов и обращением к врачу. В большинстве случаев сыпь, связанная с приемом препарата, возникает в первые шесть 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 двухнедельного вводного периода лечения, дозу препарата не следует повышать до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней по причине риска возможного снижения эффективности и резистентности, к этому моменту времени следует разработать другой режим. Особенно важен тщательный контроль за детьми и подростками, в особенности в первые 18 недель лечения, так как у этих пациентов может быть ниже вероятность обнаружения кожных реакций или сообщения о них.

Если у пациента подозревают наличие кожной сыпи, ассоциированной с невирапином, следует провести исследования показателей функции печени. У пациентов с повышением активности печеночных ферментов умеренной и тяжелой степени (АСТ или АЛТ > 5 ВГН) следует отменить прием невирапина.

Реакции со стороны печени

У пациентов, получающих лечение невирапином, отмечались случаи развития тяжелой и угрожающей жизни гепатотоксичности, в том числе фульминантного гепатита со смертельным исходом. Первые 18 недель лечения – это крайне важный период, требующий тщательного наблюдения за пациентом. Риск развития реакций со стороны печени максимален в первые 6 недель терапии. Риск, однако, сохраняется и после этого периода, поэтому на протяжении лечения следует продолжить наблюдение с частыми интервалами.

У некоторых пациентов, отмечавших реакции со стороны кожи и/или печени, ассоциированные с применением невирапина, наблюдалось развитие рабдомиолиза.

Высокий риск нежелательных реакций со стороны печени во время проведения любой антиретровирусной терапии (в том числе и во время терапии, включающей невирапин) отмечается при исходном повышении активности ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, и/или при наличии гепатита В и/или С.

Женский пол и повышенное число CD4-клеток в начале терапии невирапином у пациентов, ранее не получавших лечения, ассоциированы с повышенным риском развития нежелательных реакций со стороны печени. У женщин по сравнению с мужчинами в три раза повышен риск развития клинически выраженных явлений со стороны печени, часто ассоциированных с кожной сыпью (соответственно 5,8 % и 2,2 %). Риск развития клинически выраженных явлений со стороны печени выше у пациентов обоих полов, ранее не получавших лечения, с обнаруживаемой РНК ВИЧ-1 в плазме крови и с повышенным числом CD4-клеток в начале терапии невирапином. При ретроспективном обзоре, преимущественно включавшем пациентов с вирусной нагрузкой ВИЧ-1 не менее 50 копий/мл, обнаружено, что у женщин с числом CD4-клеток более 250/мм³ в 12 раз повышен риск развития клинически выраженных нежелательных реакций со стороны печени по сравнению с женщинами с числом CD4-клеток менее 250/мм³ (соответственно 11,0 % и 0,9 %). Повышенный риск отмечали у мужчин с обнаружением РНК ВИЧ-1 в плазме крови и с числом CD4-клеток более 400/мм³ (6,3 % по сравнению с 1,2 % у мужчин с числом CD4-клеток менее 400/мм³). Повышенный риск токсичности в зависимости от пороговых значений CD4-клеток не отмечали у пациентов с необнаруживаемой вирусной нагрузкой в плазме крови (менее 50 копий/мл).

Необходимо проинформировать пациентов о том, что реакции со стороны печени являются основным проявлением токсичности препарата ВИРАМУН, требующим тщательного наблюдения в первые 18 недель терапии. Пациентам, у которых отмечаются симптомы гепатита, следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться в медицинское

учреждение для обследования, которое должно включать оценку показателей функции печени.

Контроль состояния печени

Биохимические исследования, в том числе измерения показателей функции печени, следует проводить перед началом терапии невирапином и с необходимыми интервалами во время лечения.

При приеме невирапина отмечали нарушения показателей функции печени, иногда – в первые недели лечения.

Бессимптомное повышение активности ферментов печени и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) описывается часто и не является безусловным противопоказанием для применения препарата ВИРАМУН.

Исследования функции печени следует проводить каждые две недели в первые 2 месяца лечения, однократно на 3-м месяце и регулярно в дальнейшем. Если у пациента отмечают симптомы, характерные для гепатита и/или реакций гиперчувствительности, следует немедленно провести лабораторные исследования функции печени.

В случае повышения активности ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы до начала или в процессе лечения, показатели функции печени должны контролироваться чаще во время регулярных обследований. ВИРАМУН не должен назначаться пациентам, у которых исходная активность АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (до тех пор, пока она стабильно не снизится до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы) (см. раздел 4.3.).

Если активность ферментов АСТ или АЛТ повышается более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы в ходе лечения, ВИРАМУН должен быть немедленно отменен.

Если активность ферментов АСТ и АЛТ возвращается к исходным значениям и если у пациента не возникают какие-либо симптомы гепатита или общие симптомы или другие явления, указывающие на нарушения функции внутренних органов, применение препарата ВИРАМУН может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинической необходимости. Повторное назначение препарата ВИРАМУН должно осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной настороженности, в начальной дозе 200 мг/день (в течение 14 дней), с последующим ее повышением до 400 мг/день. Если нарушения функции печени возобновляются, ВИРАМУН должен быть окончательно отменен.

Врачи и пациенты должны настороженно относиться к таким продромальным признакам или симптомам гепатита, как анорексия, тошнота, желтуха, билирубинемия,

обесцвечивание кала, гепатомегалия или болезненность печени. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской консультацией в таких случаях.

В случае развития гепатита, сопровождающегося такими клиническими проявлениями, как анорексия, тошнота, рвота, желтуха, и изменением лабораторных показателей (умеренные или значительные изменения показателей функции печени, без учета активности гамма-глутамилтрансферазы), невирапин должен отменяться окончательно. ВИРАМУН не должен назначаться повторно тем пациентам, у которых потребовалась его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата ВИРАМУН не установлены у пациентов со значимыми сопутствующими нарушениями со стороны печени. Препарат ВИРАМУН противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью; см. раздел 4.3.). По результатам исследования фармакокинетики, следует с осторожностью назначать невирапин пациентам с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, существует повышенный риск развития тяжелых и потенциально смертельных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей антивирусной терапии гепатита В или С необходимо ознакомиться с инструкциями по применению этих лекарственных препаратов. У пациентов с ранее существовавшим нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, повышена частота нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии, поэтому наблюдение за такими пациентами следует проводить согласно стандартной практике. При признаках прогрессирования заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность временного прерывания или прекращения лечения.

Другие предостережения

Постконтактная профилактика лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, не относится к числу одобренных показаний для применения препарата и поэтому категорически не рекомендуется. При многократном применении препарата ВИРАМУН с целью постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, в том числе о развитии печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.

У пациентов, получающих ВИРАМУН или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжаться развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-

инфекции. Поэтому такие пациенты должны оставаться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Сведений о способности невирапина уменьшать риск горизонтальной трансмиссии ВИЧ-1 другим лицам не имеется.

Несмотря на то, что способность препарата ВИРАМУН предотвращать трансмиссию ВИЧ-1 инфекции от матери, ранее не получавшей другие антиретровирусные препараты, ребенку установлена, для минимизации возможности передачи ВИЧ-1 ребенку рекомендуется более интенсивное лечение матери до родов с применением комбинаций антиретровирусных препаратов (когда это возможно). У женщин, ранее получавших однократную дозу невирапина в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери к ребенку, эффективность препарата ВИРАМУН, применяющегося в составе комбинированной терапии, которую данные женщины получают в целях лечения, может снижаться.

У женщин, принимающих невирапин, не следует применять гормональные методы контрацепции, отличные от депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) в качестве основного метода, так как невирапин может снижать их концентрации. По этой причине и для снижения риска передачи ВИЧ рекомендуется барьерная контрацепция (например, презервативы). Кроме того, в случае применения во время терапии невирапином пероральных контрацептивов с целью гормональной заместительной терапии, необходим контроль терапевтических эффектов лечения.

Масса тела и метаболические показатели

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут влиять на эти изменения. Для некоторых случаев получены данные, подтверждающие влияние терапии на концентрацию липидов, однако нет данных, подтверждающих связь увеличения массы тела с каким-либо конкретным видом лечения. При мониторинге концентраций липидов и глюкозы в крови необходимо следовать утвержденным руководствам по лечению ВИЧ-инфекции. Лечение пациентов с нарушениями липидного обмена следует проводить в соответствии с клиническими показаниями.

В клинических исследованиях прием препарата ВИРАМУН ассоциирован с повышением уровня холестерина ЛПВП и с повышением отношения холестерина ЛПВП к общему холестерину. В отсутствие конкретных исследований клиническая значимость этих результатов неизвестна. Кроме того, не было данных о том, что препарат ВИРАМУН вызывает нарушение обмена глюкозы.

Остеонекроз

Этиология остеонекроза мультифакториальна (применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, повышение индекса массы тела), случаи остеонекроза отмечались у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции и/или длительно получавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости обращения к врачу в случае ломоты и боли в суставах, тугоподвижности суставов или трудности при движении.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов, инфицированных ВИЧ-1, при наличии значительного иммунодефицита во время начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникать (или усиливаться) воспалительная реакция на бессимптомно существующие или резидуальные оппортунистические инфекционные микроорганизмы, что приводит к тяжелым клиническим состояниям. В типичных случаях такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Характерными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или локальные инфекции, вызываемые микобактериями, и пневмония, вызываемая *Pneumocystis*. Аутоиммунные заболевания (например, диффузный токсический зоб и аутоиммунный гепатит) также могут отмечаться в случае синдрома восстановления иммунитета. Однако такие заболевания могут возникнуть через несколько месяцев после начала лечения. Следует анализировать любые симптомы воспаления и при необходимости проводить соответствующее лечение.

Согласно доступным данным по фармакокинетике, не рекомендуется совместное применение рифампицина с невирапином. Также, не рекомендуется комбинировать препарат ВИРАМУН с эфавирензом, кетоконазолом, этравиринем, рилпивиринем, элвитегравиром (совместно с кобициклатом), атазанавиром (совместно с ритонавиром), фосампренавиром (если не применяется одновременно ритонавир в небольшой дозе).

Гранулоцитопения

Применение зидовудина часто приводит к развитию гранулоцитопении. Таким образом, риск развития гранулоцитопении повышен у пациентов, одновременно принимающих невирапин и зидовудин, особенно у детей и подростков, и у пациентов, получающих высокие дозы зидовудина, а также у пациентов с низким костномозговым резервом, в частности у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции. У таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг показателей общего анализа крови.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Препарат ВИРАМУН, суспензия для приема внутрь, содержит сахарозу в количестве 150 мг/мл. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Сорбитол

Препарат ВИРАМУН, суспензия для приема внутрь, содержит сорбитол в количестве 162 мг/мл. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать/назначать данный препарат.

Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, эти вещества могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Натрий

Однократная доза препарата ВИРАМУН содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) - то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Показано, что препарат ВИРАМУН является индуктором изоферментов цитохрома P450 печени (CYP3A, CYP2B6) и может приводить к снижению концентрации в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами CYP3A или CYP2B6. Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью изофермента CYP3A или CYP2B6, начинается лечение невирапином, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата. Максимальная индукция наблюдается в течение 2-4 недель после начала терапии.

Антиретровирусные препараты:

НИОТ (Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы)

При применении препарата ВИРАМУН в комбинации с диданозином (в дозе 100–150 мг два раза в сутки) коррекции дозы не требуется.

При применении препарата ВИРАМУН в комбинации с эмтрицитабином и абакавиром, которые не являются ингибиторами изоферментов цитохрома P450, коррекции дозы не требуется.

При применении препарата ВИРАМУН в комбинации с ламивудином (в дозе 150 мг два раза в сутки) коррекции дозы не требуется.

При применении препарата ВИРАМУН в комбинации со ставудином (30–40 мг два раза в сутки) коррекции дозы не требуется.

При применении препарата ВИРАМУН в комбинации с тенофовиром (300 мг один раз в сутки) и зидовудином (100–200 мг три раза в сутки), которые не влияют на фармакокинетику невирапина; коррекции дозы не требуется.

При применении препарата ВИРАМУН в комбинации с залцитабином (0,125–0,25 мг три раза в сутки) коррекции дозы не требуется.

ННИОТ (Ненуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы)

Не рекомендуется одновременное применение эфавиренза (600 мг в сутки) и невирапина, т.к. эта комбинация может привести к повышению риска побочных реакций, в результате кумуляции токсичности. Кроме того, данная комбинация не увеличивает эффективность по сравнению с монотерапией ненуклеозидными аналогами ингибиторов обратной транскриптазы (отмечается снижение AUC, C_{min} и C_{max} эфавиренза).

Не рекомендуется одновременное применение невирапина с делавирином и рилпивирином (так как совместное применение этих препаратов не изучалось); не рекомендуется совместное применение невирапина с этравирином, так как совместное применение этих препаратов может привести к значительному снижению концентрации этравирин в плазме и снижению его эффективности.

ИП (Ингибиторы протеазы)

При применении атазанавира в комбинации с невирапином, атазанавир должен назначаться в дозе 400 мг вместе с ритонавиром в низкой дозе 100 мг. При использовании данной комбинации (невирапин с атазанавиром/ритонавиром в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки) наблюдается снижение AUC, C_{min} , C_{max} атазанавира и повышение AUC, C_{min} , C_{max} невирапина.

При одновременном приеме невирапина с дарунавиром/ритонавиром (400/100 мг 2 раза в сутки) дарунавир/ритонавир ингибирует CYP3A4 и таким образом увеличивает концентрацию невирапина. Так как изменение концентрации невирапина не считается клинически значимым коррекции дозы не требуется.

При одновременном приеме невирапина с фосампренавиром/ритонавиром (700/100 мг 2 раза в сутки) изменения дозы не требуется.

Препарат ВИРАМУН не должен применяться вместе с фосампренавиром (в дозе 1400 мг 2 раза в сутки), если одновременно с ними не применяется ритонавир.

При одновременном приеме невирапина с нелфинавиром (750 мг 3 раза в сутки) не происходит клинически значимых изменений фармакокинетики невирапина и нелфинавира, поэтому коррекции дозы не требуется.

При одновременном приеме невирапина с ритонавиром (600 мг 2 раза в сутки) концентрации в плазме невирапина и ритонавира значительно не изменяются, коррекции дозы не требуется.

При одновременном приеме невирапина с саквинавиром/ритонавиром изменения дозы не требуется.

Препарат ВИРАМУН не должен применяться вместе с саквинавиром (в дозе 600 мг 3 раза в сутки), если одновременно с ним не применяется ритонавир.

При одновременном приеме невирапина с типранавиром/ ритонавиром (500/200 мг 2 раза в сутки) не ожидается клинически значимых изменений фармакокинетики, коррекции дозы не требуется.

В отношении потенциальных последствий совместного применения невирапина и индинавира (в дозе 800 мг каждые 8 часов) определенных клинических выводов не сделано. Клинические данные о взаимодействии невирапина с индинавиром/ритонавиром ограничены.

При одновременном приеме невирапина с лопинавиром/ритонавиром, рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг (4 капсулы) два раза в день во время еды.

Ингибиторы слияния вируса ВИЧ и клетки

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и одновременно применяющимися препаратами, метаболизирующимися с помощью изоферментов CYP450, не ожидается. При одновременном применении энфувиртида с невирапином изменения дозы не требуется.

При одновременном применении маравирока (в дозе 300 мг 1 раз в сутки) с невирапином коррекции дозы не требуется.

Ингибиторы интегразы

При совместном применении ралтегравира (в дозе 400 мг 2 раза в сутки) с невирапином изменения дозы не требуется.

Совместное применение невирапина и элвитегравира (в комбинации с кобицистатом) не рекомендуется. Кобицистат, является ингибитором цитохрома P450 3A, поэтому совместное применение, скорее всего, приведет к изменению концентрации кобицистата и невирапина в плазме.

Противовирусные препараты для лечения гепатита В и С

Интерфероны (пегилированные интерфероны альфа-2а и альфа-2b) не оказывают влияния на изоферменты CYP3A4 и CYP2B6. Клинически значимых взаимодействий между интерферонами и невирапином не ожидается. Изменения дозы не требуется.

Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450 (CYP450). Клинически значимых взаимодействий между энтекавиром и невирапином не ожидается. Изменения дозы не требуется.

Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450 (CYP450). Клинически значимых взаимодействий между телбивудином и невирапином не ожидается. Изменения дозы не требуется.

Результаты исследований *in vitro* показали, что имеется слабый антагонизм между невирапином и адефовиром. Однако это не было подтверждено в клинических исследованиях, поэтому снижение эффективности невирапина и адефовира при их совместном применении не ожидается. Адефовир не влияет на известные изоферменты CYP. Изменения дозы при совместном применении адефовира и невирапина не требуется.

Результаты исследований *in vitro* показали, что имеется слабый антагонизм между невирапином и рибавирином. Однако это не было подтверждено в клинических исследованиях, поэтому снижение эффективности при совместном применении невирапина и рибавирина не ожидается. Рибавирин не влияет на изоферменты цитохрома P450. Изменения дозы при совместном применении невирапина и рибавирина не требуется.

Боцепревир частично метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP3A5. Совместное применение боцепревира с ННИОТ, у которых путь метаболизма такой же, как у невирапина, приводило к снижению базальной концентрации боцепревира. Клинический результат снижения базальной концентрации боцепревира неизвестен. Совместное применение невирапина и боцепревира не рекомендуется.

Телапревир метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A и является субстратом для гликопротеина-Р. В метаболизме препарата могут участвовать и другие изоферменты. Совместное применение телапревира и лекарственных препаратов, которые индуцируют изофермент CYP3A и/или гликопротеин-Р, может приводить к снижению концентрации телапревира в плазме. Исследования взаимодействий телапревира с невирапином не проводились, но исследования взаимодействия телапревира с ННИОТ, которым свойственен такой же путь метаболизма, как и невирапину, показали, что снижаются концентрации обоих препаратов. Следует соблюдать осторожность при совместном применении невирапина и телапревира, так как может потребоваться изменение дозы телапревира.

Антибиотики

При одновременном применении невирапина и кларитромицина (500 мг 2 раза в день) коррекции дозы какого-либо из этих препаратов не требуется. Тем не менее, необходимо тщательное мониторирование функции печени.

При лечении пациентов с инфекциями, вызываемыми *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, необходимо принимать во внимание альтернативную кларитромицину терапию, поскольку активный метаболит препарата в этом случае неэффективен.

При одновременном применении рифабутина (150–300 мг 1 раз в сутки) и невирапина изменения дозы не требуется. Вследствие высокой межиндивидуальной вариабельности у некоторых пациентов может повышаться риск токсичности рифабутина. Поэтому при совместном применении требуется соблюдать осторожность.

Препарат ВИРАМУН не должен применяться в комбинации с рифампицином (600 мг 1 раз в сутки). Клинические данные о необходимости коррекции дозы невирапина при одновременном применении с рифампицином ограничены. В случае необходимости лечения пациентов с туберкулезом и применения режима терапии, включающего препарат ВИРАМУН, следует использовать альтернативный препарат рифабутин.

Эритромицин существенно ингибирует образование гидроксилированных метаболитов невирапина.

Противогрибковые препараты

Вследствие повышения AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ невирапина в 2 раза, при одновременном применении невирапина с флуконазолом (200 мг 1 раз в сутки) следует соблюдать осторожность и вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов.

При одновременном применении невирапина с итраконазолом (200 мг/сут) может потребоваться увеличение дозы последнего.

Кетоконазол и невирапин не должны применяться совместно, так как кетоконазол существенно ингибирует образование гидроксилированных метаболитов невирапина.

Антациды

При одновременном применении циметидина и невирапина изменения дозы не требуется.

Прием пищи, антацидов и препаратов с щелочной буферной средой не влияет на абсорбцию невирапина.

Антитромботические средства

Взаимодействие между невирапином и антитромботическим препаратом варфарином имеет комплексный характер, при одновременном применении этих препаратов существует возможность как увеличения, так и снижения времени свертывания крови.

В течение первых недель одновременного применения и после отмены препарата ВИРАМУН, итоговый результат взаимодействия может изменяться, поэтому целесообразен тщательный контроль показателей системы свертывания крови.

Контрацептивные средства

При одновременном применении невирапина с медроксипрогестероном (депо-форма, 150 мг каждые 3 месяца) изменения дозы не требуется. Одновременное применение препарата ВИРАМУН не нарушает супрессирующее действие медроксипрогестерона на овуляцию.

Пероральные гормональные контрацептивные препараты (напр. этинилэстрадиол, 0,035 мг) не должны применяться в качестве единственного метода контрацепции у женщин, принимающих препарат ВИРАМУН. Адекватные дозы для гормональных контрацептивных препаратов (пероральных или других лекарственных форм), кроме медроксипрогестерона, для комбинации с препаратом ВИРАМУН не установлены в отношении безопасности и эффективности.

Анальгетики/опиоиды

У пациентов, получавших одновременно ВИРАМУН и метадон, сообщалось о синдроме отмены. Пациенты, получающие поддерживающие дозы метадона и начинающие терапию невирапином, должны наблюдаться в отношении признаков синдрома отмены и необходимости в этих случаях соответствующего изменения дозы метадона.

Препараты растительного происхождения

Растительные препараты, содержащие экстракт травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), не должны применяться совместно с невирапином. Если пациент уже принимает эти препараты, следует проверить концентрацию невирапина и, если возможно, концентрацию вируса, и прекратить применение препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя. После их отмены концентрация невирапина может повышаться. Может потребоваться изменение дозы препарата ВИРАМУН. После прекращения приема препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя, индуктивный эффект может сохраняться в течение, как минимум, 2 недель.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Установлена безопасность и эффективность препарата ВИРАМУН, применяемого в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери к ребенку, при пероральном применении препарата однократно 200 мг матерью во время родов.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований терапии ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин не проводилось.

ВИРАМУН должен применяться во время беременности только в тех случаях, когда возможная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Беременность

В исследованиях показано, что во время родов у ВИЧ-1-инфицированных женщин период полувыведения препарата ВИРАМУН, после однократного приема внутрь в дозе 200 мг, удлиняется (до 60–70 часов), а клиренс в значительной степени варьирует ($2,1 \pm 1,5$ л/ч), что зависит от степени физиологического стресса во время родов. Невирапин быстро проникает через плацентарный барьер. Концентрация невирапина в крови пупочного канатика после приема матерью дозы препарата, составлявшей 200 мг, превышала 100 нг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составляло $0,84 \pm 0,19$.

Лактация

ВИЧ-инфицированные матери не должны кормить грудью новорожденных детей во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ.

Матери, которые получают ВИРАМУН, должны отказаться от грудного вскармливания, так как препарат определяется в грудном молоке.

Фертильность

В исследованиях репродуктивной токсичности отмечались случаи нарушения фертильности у самок крыс при использовании доз, приводивших к системному воздействию (судя по величине AUC), которое было примерно эквивалентно воздействию, отмечавшемуся при использовании дозы ВИРАМУН, рекомендованной для клинического применения.

Данные о фертильности у человека отсутствуют.

4.7. Влияние препарата на способность управления транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований в отношении способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Однако пациентам следует сообщать, что во время лечения препаратом ВИРАМУН возможны нежелательные реакции, такие как утомляемость и головная боль. Поэтому во время вождения автомобиля или управления механизмами следует рекомендовать соблюдать осторожность. Если пациент ощущает утомление или жалуется на головную боль, то таких потенциально опасных видов деятельности, как вождение автотранспорта или управление механизмами следует избегать.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Согласно данным, полученным из всех клинических исследований, наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением препарата ВИРАМУН, были кожная сыпь, аллергические реакции, гепатит, нарушения функциональных проб печени, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, утомляемость, лихорадка, головная боль и миалгия.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями являлись синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, тяжелый гепатит/печеночная недостаточность и синдром гиперчувствительности, характеризующийся сыпью с системными симптомами (такими как лихорадка, артралгия, миалгия и увеличение лимфатических узлов) и признаками поражения внутренних органов (такими как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и нарушение функции почек). Критичным периодом, в течение которого требуется тщательный контроль, являются первые 18 недель лечения (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции могут иметь причинно-следственную связь с применением препарата ВИРАМУН. Расчетные значения частоты основаны на консолидированных данных клинических исследований о нежелательных реакциях, которые считаются связанными с терапией препаратом ВИРАМУН.

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	гранулоцитопения	часто
	анемия	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность (включая анафилактическую реакцию, ангионевротический отек, крапивницу)	часто
	анафилактическая реакция	нечасто
	лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами	редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто

Желудочно-кишечные нарушения	диарея, боль в животе, тошнота, рвота	часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит (в том числе серьезная и опасная для жизни гепатотоксичность)	часто
	желтуха	нечасто
	фульминантный гепатит (который может приводить к смерти)	редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кожная сыпь	очень часто
	синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (который может приводить к смерти), ангионевротический отек, крапивница	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	пирексия, утомляемость	часто
Лабораторные и инструментальные данные	нарушение функциональных проб печени (повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и гипербилирубинемия)	часто
	снижение содержания фосфора в крови, повышение артериального давления	нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

В исследовании 1100.1090, из которого было получено большинство сообщений о нежелательных реакциях, связанных с лечением (n=28), частота развития гранулоцитопении была выше у пациентов в группе плацебо (3,3 %) по сравнению с пациентами в группе невирапина (2,5 %).

В пострегистрационном периоде отмечались анафилактические реакции, которых, однако, не было в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Категорию частоты оценивали согласно статистическому расчету на основании общего числа пациентов, получавших невирапин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=2718).

В клинических исследованиях при применении совместно с тенофовиром/ эмтрицитабином отмечали снижение уровня фосфора в крови и повышение артериального давления.

Метаболические показатели

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4.).

При применении невирапина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами сообщалось о развитии таких нежелательных реакций, как панкреатит, периферическая нейропатия и тромбоцитопения. Эти явления часто ассоциируются с приемом других антиретровирусных препаратов. Данные состояния могут развиваться при применении невирапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением препарата ВИРАМУН низкая. В редких случаях отмечали развитие гепаторенального синдрома.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также описано развитие аутоиммунных заболеваний (например, диффузный токсический зоб и аутоиммунный гепатит), однако время их развития более вариабельно, с возможностью развития через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4.).

Сообщалось о случаях остеонекроза, в особенности у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции и длительной комбинированной антиретровирусной терапией (кАРТ). Частота встречаемости подобных явлений неизвестна (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Основным клиническим проявлением токсичности невирапина является сыпь, наблюдавшаяся у 12,5 % пациентов, получавших комбинированные схемы лечения в контролируемых исследованиях.

Сыпь обычно представляет собой пятнисто-папулезную эритематозную экзантему легкой или умеренной интенсивности, с зудом или без зуда, локализованную на туловище, лице и конечностях. Сообщалось о развитии гиперчувствительности (анафилактическая реакция, ангионевротический отек и крапивница). Сыпь развивается в качестве единственного симптома или в контексте реакции на лекарственный препарат с эозинофилией и системными симптомами, которые характеризуются кожной сыпью и общими симптомами, такими как лихорадка, артралгия, миалгия и лимфаденопатия, а также поражением внутренних органов, напр. гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и нарушение функции почек.

У пациентов, получавших лечение невирапином, развивались тяжелые и угрожающие жизни кожные реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Наблюдались случаи ССД, ТЭН и реакции на лекарственный препарат с эозинофилией и системными симптомами со смертельным исходом. Большинство случаев тяжелой сыпи развивались в первые шесть недель лечения, иногда требовалась госпитализация. Также, одному пациенту потребовалось хирургическое вмешательство (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Наиболее частыми нарушениями лабораторных показателей были повышения функциональных проб печени, в том числе АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина и щелочной фосфатазы. Чаще всего отмечали бессимптомные повышения уровней ГГТ. Сообщалось о случаях желтухи. У пациентов, получавших лечение невирапином, отмечали случаи гепатита (тяжелой и угрожающей жизни гепатотоксичности, в том числе молниеносного гепатита со смертельным исходом). Исходное повышение показателей функции печени – это наилучший прогностический показатель серьезных явлений со стороны печени. Первые 18 недель лечения – критически важный период, требующий тщательного мониторинга состояния пациента (см. раздел 4.4.).

Дети

На основании опыта клинических исследований у 361 ребенка и подростка, большинство из которых получали комбинированную терапию зидовудином (ZDV) и/или диданозином (ddI), наиболее частые нежелательные реакции, связанные с невирапином, были сходны с нежелательными реакциями, зарегистрированными у взрослых. Гранулоцитопению чаще отмечали у детей. В открытом клиническом исследовании (ACTG 180) гранулоцитопения, связанная с приемом лекарственного препарата, развивалась у 5/37 (13,5 %) пациентов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ACTG 245 частота случаев развития серьезной гранулоцитопении, ассоциированной с терапией лекарственным препаратом, составила 5/305 случаев (1,6 %).

В этой популяции отмечали отдельные случаи синдрома Стивенса-Джонсона или переходного синдрома между синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом.

При профилактике вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции наблюдалась низкая частота нежелательных явлений. Серьезных дерматологических или гепатологических реакций, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, не наблюдалось.

Постмаркетинговый опыт

Тяжелый гепатит, печеночная недостаточность, поражение почек. На фоне комбинированной антиретровирусной терапии отмечалось перераспределение подкожной клетчатки (истончение подкожной клетчатки лица и конечностей и увеличение подкожной клетчатки в области живота, внутренних органов, груди и живота, гипертрофия молочных желез); гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия; панкреатит, периферическая нейропатия, тромбоцитопения; синдром восстановления иммунитета; остеонекроз.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Сообщалось о случаях передозировки препаратом ВИРАМУН (прием от 800 до 6000 мг в день в течение до 15 дней).

Симптомы

Отёки, узловатая эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, инфильтраты в легких, сыпь, головокружение, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз и снижение массы тела.

Лечение

Отмена препарата. Антидот не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты системного действия; противовирусные препараты прямого действия; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Код АТХ: J05AG01

Механизм действия

Невирапин - ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1). Невирапин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение активного центра этого фермента. Невирапин не конкурирует с матричными трифосфатами или нуклеозидтрифосфатами. Невирапин не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот (такие как, ДНК-полимераза человека α , β , γ или δ).

Клиническая эффективность и безопасность

Невирапин не должен применяться в качестве монотерапии для лечения ВИЧ-инфекции или добавляться в качестве единственного препарата к режиму терапии, оказавшемуся неэффективным. Когда невирапин применяется в качестве монотерапии, быстро развивается устойчивость вируса, что характерно и для всех других ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

При выборе новых антиретровирусных препаратов, которые предполагается применять в комбинации с невирапином, следует принимать во внимание данные о возможности развития перекрестной устойчивости.

При отмене антиретровирусного режима терапии, содержащего невирапин, необходимо учитывать длительный период полувыведения этого препарата. Если одновременно прекращается применение антиретровирусных средств с более короткими, чем у невирапина, периодами полувыведения, то вследствие низкой концентрации невирапина, сохраняющейся в течение недели или более, может развиваться устойчивость к ВИЧ.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Взрослые

Невирапин хорошо (>90%) всасывается при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность после применения однократной дозы препарата составляет для таблеток 50 мг – 93 ± 9 % и для раствора для приема внутрь – 91 ± 8 %. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) невирапина в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг определялась через 4 часа и составляла $2 \pm 0,4$ мкг/мл (7,5 мкмоль). После многократного приема препарата в дозах от 200 до 400 мг/день максимальная концентрация ($C_{\max}$) невирапина увеличивалась линейно в зависимости от величины дозы. Равновесная

концентрация при приеме препарата в дозе 400 мг/день составляла $4,5 \pm 1,9$ мкг/мл (17 ± 7 мкмоль).

Распределение

Невирапин обладает высокой липофильностью и практически не ионизируется при физиологическом значении pH. После внутривенного введения здоровым взрослым добровольцам равновесный объем распределения невирапина (V_{dss}) составлял $1,21 \pm 0,09$ л/кг, что указывает на широкое распределение препарата в тканях. Невирапин хорошо проникает через плацентарный барьер и определяется в грудном молоке. Связывание невирапина с белками плазмы крови составляет около 60 %, его концентрация в плазме варьирует от 1 до 10 мкг/мл. Концентрация невирапина в спинномозговой жидкости у человека составляет 45 % (± 5 %) от плазменной; это соотношение примерно соответствует фракции препарата, не связанной с белками плазмы.

Биотрансформация и элиминация

Метаболизм невирапина осуществляется, в основном, с помощью изоферментов цитохрома P450 из семейства изоферментов CYP3A, дополнительную роль могут играть и другие изоферменты. Невирапин биотрансформируется до нескольких гидроксильных метаболитов.

При введении однократной дозы (50 мг) меченного изотопом невирапина ^{14}C на фоне устойчивого состояния фармакокинетики выводилось примерно $91,4 \pm 10,5$ % меченой изотопом дозы препарата, преимущественно ($81,3 \pm 11,1$ %) почками и, в меньшей степени ($10,1 \pm 1,5$ %), кишечником.

Более 80% ^{14}C -невирапина, обнаруженного в моче, было связано с гидроксильными метаболитами конъюгатов глюкуронида. Таким образом, основной путь биотрансформации и выведения невирапина у человека состоит в метаболизме с участием изоферментов цитохрома P450, конъюгации с глюкуронидами и экскреции метаболитов, связанных с глюкуронидами, почками. Только небольшая доля, менее 5 %, ^{14}C -невирапина (соответствовавшая <3 % от общей дозы) выводилась почками в неизменном состоянии.

Невирапин является индуктором изоферментов 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: клиренс невирапина после приема внутрь возрастает примерно в 1,5–2 раза. Аутоиндукция также приводит к соответствующему сокращению периода полувыведения невирапина: примерно с 45 часов (после однократного приема) до около 25–30 часов (после многократного приема препарата в дозах 200–400 мг/день).

Пол

Клиренс невирапина у женщин на 13,8 % меньше, чем у мужчин. Это различие не считается клинически значимым.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность (легкая – клиренс креатинина 50–80 мл/мин, умеренная – клиренс креатинина 30–50 мл/мин или тяжелая – клиренс креатинина менее 30 мл/мин) не приводит к достоверным изменениям фармакокинетики невирапина. Однако у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, отмечалось уменьшение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) на 43,5 % и накопление гидроксилированных метаболитов невирапина в плазме, поэтому взрослым пациентам рекомендуется вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг, которая компенсирует влияние диализа на клиренс препарата.

Печеночная недостаточность

ВИРАМУН не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется подбор доз, но за такими пациентами необходимо тщательное наблюдение в целях регистрации нежелательных лекарственных реакций.

Дети (в клинических исследованиях участвовали дети от 3 месяцев до 16 лет)

Невирапин, применявшийся в дозах 4/7 мг/кг и 150 мг/м², был эффективен и безопасен при применении у детей, ранее не получавших антиретровирусную терапию. При использовании обоих режимов дозирования отмечалось существенное увеличение процента CD4⁺ клеток к 48 неделе. Оба режима дозирования также эффективно снижали вирусную нагрузку.

После перорального приема невирапина клиренс препарата у детей увеличивался по мере увеличения возраста пациентов, что совпадало с увеличением площади поверхности тела. Средняя базальная концентрация невирапина после применения препарата в дозе 150 мг/м² два раза в день (вслед за двухнедельным вводным периодом приема препарата в дозе 150 мг/м² один раз в день) составляла 4–6 мкг/мл (что совпадает с данными у взрослых).

Новорождённые

У новорождённых (родившихся у ВИЧ-1-инфицированных матерей, однократно получивших 200 мг невирапина во время родов) после применения суспензии невирапина в дозе 2 мг/кг в течение 72 часов после рождения период полувыведения невирапина

составлял 47 часов. Концентрация невирапина в плазме в течение первой недели жизни составляла более 100 нг/мл.

У детей в возрасте до 3 месяцев концентрация невирапина совпадала с концентрацией, установленной у взрослых и у детей другого возраста, но отличалась большей вариабельностью, особенно у детей второго месяца жизни.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность и канцерогенность

По данным исследований канцерогенности, невирапин увеличивал частоту опухолей печени у мышей (в дозах, достигавших 750 мг/кг/день) и у крыс (в дозах, достигавших 35 мг/кг/день). Однако эти результаты, скорее всего, обусловлены тем, что невирапин является мощным индуктором ферментов печени, а не генотоксическим механизмом действия препарата.

По данным генотоксикологических исследований, невирапин не обладал мутагенной или кластогенной активностью. В этих исследованиях, проведенных *in vitro* и *in vivo*, использовались тесты для выявления мутации генов у микроорганизмов (тест Ames с использованием штаммов сальмонелл и кишечной палочки), тесты для выявления мутаций клеток млекопитающих (CHO/HGPRT), цитогенетические тесты на линии клеток яичников китайских хомячков, а также микроядерный тест на клетках костного мозга мышей после перорального применения невирапина.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях репродуктивной токсичности отмечались случаи нарушения фертильности у самок крыс при использовании доз, приводивших к системному воздействию (судя по величине AUC), которое было примерно эквивалентно воздействию, отмечавшемуся при использовании дозы ВИРАМУН, рекомендованной для клинического применения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Суспензия для приема внутрь 50 мг/5 мл.

Карбомер (Карбомер 934Р)

Полисорбат – 80

Сорбитол – 70

Сахароза

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Натрия гидроксид (пеллеты)

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия

Препарат должен быть использован в течение 6 месяцев с момента вскрытия флакона.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Суспензия для приема внутрь 50 мг/5 мл.

По 240 мл во флакон из полиэтилена высокой плотности. Каждый флакон, укупоренный пластиковой завинчивающейся крышкой с контролем вскрытия от детей и прозрачной пленкой, с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, также в картонную пачку могут быть добавлены пластмассовый мерный шприц и дополнительная крышка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Телефон: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Телефон: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006248)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 17.07.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ВИРАМУН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.