

## Инструкция по медицинскому применению препарата **Вирамун® (Viramune®)**

**Регистрационный номер:**

**Таблетки:** П № 011661/02 от 05.11.2009  
**Суспензия для приема внутрь:** П № 011661/01 от 23.09.2005

**Торговое название:** Вирамун®

**Международное непатентованное название:** невирапин

**Лекарственная форма:**

таблетки, суспензия для приема внутрь

**Состав:**

В одной таблетке содержится

Активное вещество: 200 мг невирапина

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, повидон К25, натрия крахмала гликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

В 1 мл суспензии для приема внутрь содержится

Активное вещество: 10,35 мг невирапина полугидрата, что соответствует 10 мг невирапина

Вспомогательные вещества:

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

**Описание:**

Таблетки овальные, двояковыпуклые, белого цвета. На одной стороне имеется обозначение «54» и «193», цифры «54» и «193» разделены рисквой. На противоположной стороне таблетки – маркировка в виде символа компании.

Белая или почти белая однородная суспензия, допускается расслоение суспензии, которое легко ресуспендируется при взбалтывании.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Противовирусное средство

**Код АТХ:** J05AG01

**Фармакологические свойства:**

*Фармакодинамика*

Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Невирапин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитического сайта этого фермента. Активность невирапина не конкурирует с трифосфатами матрицы или

нуклеозидов. Невирапин не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот (таких как ДНК-полимеразы человека  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или  $\delta$ ).

*Чувствительность ВИЧ in vitro.* Взаимосвязь между чувствительностью ВИЧ-1 к ВИРАМУН<sup>®</sup> in vitro и ингибированием репликации ВИЧ-1 у человека не установлена. Противовирусная активность невирапина in vitro оценивалась на мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах моноцитарного происхождения и лимфобластных клеточных линиях. Значения IC<sub>50</sub> в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 варьировали от 10 до 100 нмоль. На клеточной культуре показано, что активность в отношении ВИЧ 1 невирапина, применявшегося в комбинации с ZDV, ddl, d4T, 3TC, саквинавиром и индинавиром, была аддитивной или синергичной.

*Устойчивость.* In vitro установлена возможность появления изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью (в 100 - 250 раз) к невирапину. Генотипический анализ выявил мутации в гене RT ВИЧ в 181 и/или 106 аминокислотной позиции, в зависимости от штамма вируса и используемой клеточной линии. При использовании невирапина в комбинации с несколькими другими ННИОТ время возникновения устойчивости к невирапину in vitro, не изменялось. В исследованиях фаз I/II в течение 1 до  $\geq 12$  недель мониторировались фенотипические и генотипические изменения изолятов ВИЧ-1, выделенных у пациентов, получавших ВИРАМУН<sup>®</sup> (n = 24) или ВИРАМУН<sup>®</sup> в комбинации с ZDV (n = 14). После монотерапии ВИРАМУНОМ<sup>®</sup> в течение 1 недели сниженная чувствительность к невирапину in vitro отмечена у изолятов, выделенных у 3/3 пациентов. У некоторых пациентов, самое раннее через 2 недели после начала терапии, обнаруживалась одна или большее число мутаций в гене RT, в 103, 106, 108, 181, 188 и 190 аминокислотных позициях. К восьмой неделе монотерапии препаратом ВИРАМУН<sup>®</sup> у всех обследованных пациентов (n = 24) были выделены изоляты ВИЧ, чувствительность которых к невирапину in vitro была снижена более чем в 100 раз по сравнению с исходной и выявлены одна или большее число мутаций гена RT, ассоциированных с устойчивостью к невирапину. У 80% пациентов были выделены изоляты с мутацией в позиции 181, независимо от дозы. Комбинированная терапия препаратом ВИРАМУН<sup>®</sup> + ZDV не изменяла частоту возникновения вирусов, устойчивых к невирапину, или степень устойчивости к невирапину in vitro. Однако в этих случаях наблюдался другой тип мутаций, преимущественно возникающий в 103, 106, 188 и 190 аминокислотных позициях. У пациентов (у 6 из 14) с исходными изолятами, имевшими ген RT природного типа, создавалось впечатление, что комбинированная терапия ВИРАМУН<sup>®</sup> + ZDV не задерживала появление ZDV-устойчивых мутаций гена RT. В исследовании INCAS генотипическая и фенотипическая устойчивость оценивалась у пациентов, получавших ВИРАМУН<sup>®</sup> в составе тройной и двойной комбинированной терапии, и у пациентов контрольной группы, не получавших ВИРАМУН<sup>®</sup>. У пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии (число CD4 клеток у них составляло 200-600/mm<sup>3</sup>), проводилось лечение ВИРАМУН<sup>®</sup> + ZDV (N = 46), ZDV + ddl (N = 51) или ВИРАМУН<sup>®</sup> + ZDV + ddl (N = 51); наблюдение осуществлялось на протяжении 52 недель лечения или более. Вирусологическое обследование проводилось исходно, через 6 и 12 месяцев. Используемый метод оценки фенотипической устойчивости требовал для осуществления амплификации вируса присутствия, как минимум, 1000 копий/мл РНК ВИЧ. В 3 изучавшихся группах пациентов были выделены исходные изоляты, доступные для исследования. Эти пациенты получали лечение в течение, по крайней мере, 24 недель. Исходно отмечалось пять случаев фенотипической устойчивости к невирапину; значения IC<sub>50</sub> у трех из них повысились в 5-6,5 раз, а у двух – более чем в 100 раз. Через 24 недели все изоляты, которые удалось выделить у пациентов, получавших ВИРАМУН<sup>®</sup>, были резистентны к этому препарату. Через 30-60 недель подобные изоляты имелись у 86% пациентов.

Супрессия вируса ниже предела его обнаружения была достигнута у 16 пациентов (<20 копий/мл - у 14, <400 копий/мл - у 2). При использовании допущения о том, что супрессия ниже <20 копий/мл указывает на чувствительность вируса к препарату ВИРАМУН<sup>®</sup>, было установлено (путем непосредственной или косвенной оценки), что чувствительность к этому препарату сохранялась у 45% пациентов. Все пациенты, получавшие ВИРАМУН<sup>®</sup> + ZDV и тестировавшиеся на наличие фенотипической резистентности, через шесть месяцев были устойчивы к ВИРАМУНУ<sup>®</sup>. За весь период наблюдения установлен один случай устойчивости к диданозину. Резистентность к зидовудину возникала чаще через 30-60 недель, особенно у пациентов, получавших двойную комбинированную терапию. Основываясь на данных об увеличении IC<sub>50</sub>, было установлено, что устойчивость к ZDV возникает, по-видимому, реже у пациентов, получавших ВИРАМУН<sup>®</sup> + ZDV + ddl, чем у пациентов других лечебных групп. В отношении устойчивости к ВИРАМУНУ<sup>®</sup> было показано, что все полученные изоляты имели, как минимум, одну мутацию, связанную с резистентностью. Наиболее часто единичным изменениям подвергались K103N и Y181C. Таким образом, применение высокоактивных режимов лекарственной терапии сопровождается замедлением развития устойчивости к антиретровирусным средствам. Генотипы, коррелирующие с фенотипической устойчивостью к ВИРАМУНУ<sup>®</sup>, идентифицированы у 12 изолятов, выделенных из плазмы пациентов, получавших тройную терапию. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ВИРАМУНУ<sup>®</sup>, развивающейся в процессе лечения, приведены в таблице:

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

Эти данные, полученные в исследовании INCAS, показывают, что применение высокоактивных режимов лекарственной терапии сопровождается замедлением развития резистентности к антиретровирусным препаратам. Клиническая значимость фенотипических и генотипических изменений, связанных с терапией невирапином, пока не установлена.

*Резистентность в перинатальной трансмиссии.* Мутации, обуславливающие резистентность к невирапину, были обнаружены у 19% женщин в течение 6-8 недель после однократного применения препарата (исследование HIVNET 012). Среди мутаций, ассоциированных с устойчивостью к невирапину, у этих женщин наиболее часто обнаруживалась мутация K103N (57%), далее мутация в смеси K103N и Y181C (19%). При повторном обследовании через 12-24 месяца после родов мутации, ассоциированные с устойчивостью к невирапину, не были выявлены у 11 женщин (у всех этих пациенток мутации были обнаружены через 6-8 недель). Устойчивость к невирапину выявлена у 46% инфицированных новорожденных (исследование HIVNET 012). Наиболее часто обнаруживалась мутация Y181C. Среди всех тех новорожденных (n = 7), у кого мутации обнаруживались в возрасте 6-8 недель, при повторном обследовании в возрасте 12 месяцев мутации, ассоциированные с устойчивостью к невирапину, выявлены не были. Клиническая значимость этих результатов и их влияние на последующее лечение с применением ННИОТ не ясны.

*Перекрестная устойчивость.* В исследованиях in vitro установлено быстрое появление штаммов ВИЧ, обладающих перекрестной устойчивостью к ННИОТ.

Данные о перекрестной устойчивости между представителем ННИОТ невирапином и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы очень ограничены. В исследованиях *in vitro* показано, что устойчивые к ZDV изоляты, полученные у четырех пациентов, сохраняли чувствительность к невирапину, и что устойчивые к невирапину изоляты, полученные у шести пациентов, были чувствительны к ZDV и ddI. Перекрестная устойчивость между невирапином и ингибиторами протеазы ВИЧ маловероятна вследствие различий вовлекаемых ферментов-«мишеней».

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

## *Фармакокинетика*

### Взрослые

Невирапин хорошо (> 90%) всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность после применения однократной дозы препарата, составляла: для таблетки, содержащей 50 мг,  $93 \pm 9\%$  (средняя величина  $\pm$  SD), а для раствора (прием внутрь)  $91 \pm 8\%$ . Пик концентраций невирапина в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг достигался через 4 часа и составлял  $2 + 0,4$  мкг/мл (7,5 мкмоль). После многократного приема препарата в дозах от 200 до 400 мг/день пик концентраций невирапина увеличивался линейно в зависимости от величины дозы. Базальный уровень концентраций невирапина в период устойчивого состояния фармакокинетики при приеме 400 мг в день составлял  $4,5 \pm 1,9$  мкг/мл ( $17 \pm 7$  мкмоль).

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

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

Невирапин интенсивно биотрансформируется путем метаболизма (реакция окисления) с участием цитохрома P450 до нескольких гидроксированных метаболитов. Окислительный метаболизм невирапина осуществляется, в основном, с помощью изоферментов цитохрома P450 из семейства CYP3A, дополнительную роль могут играть и другие изоферменты. По результатам фармакокинетического исследования выводилось примерно  $91,4 \pm 10,5\%$  меченой изотопом дозы препарата, преимущественно ( $81,3 \pm 11,1\%$ ) с мочой и, в меньшей степени ( $10,1 \pm 1,5\%$ ), с калом. Более 80% радиоактивной метки, обнаруженной в моче, было связано с конъюгатами гидроксированных метаболитов с глюкуронидами. Таким образом, основной путь биотрансформации и выведения невирапина у человека состоит в метаболизме с участием цитохрома P450, конъюгации с глюкуронидами и экскреции метаболитов, связанных с глюкуронидами, с мочой. Только небольшая доля (<5%) радиоактивности в моче (соответствовавшая <3% от общей дозы) была связана с неизменным

соединением, то есть, почечная экскреция играет небольшую роль в выведении невирапина.

Показано, что невирапин является индуктором метаболических ферментов цитохрома P450 в печени. Если после приема однократной дозы лечение продолжается в течение 2-4 нед (прием 200-400 мг/день), то показатели фармакокинетики характеризуются аутоиндукцией: кажущийся оральный клиренс невирапина возрастает примерно в 1,5-2 раза. Аутоиндукция также приводит к соответствующему сокращению конечной фазы периода полувыведения невирапина из плазмы: примерно с 45 часов (однократный прием) до около 25-30 часов (после многократного приема препарата в дозах 200-400 мг/день).

Хотя у женщин объем распределения невирапина (с коррекцией в отношении массы тела) был немного выше, чем у мужчин, значимых различий концентраций невирапина в плазме (после однократного или многократного приема препарата) в зависимости от пола отмечено не было. Фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, по-видимому, не изменяется в зависимости от возраста (диапазон 18-68 лет) или расы (негроиды, латиноамериканская или европеоидная раса). Эта информация получена в результате оценки объединенных данных из нескольких клинических исследований.

*Недостаточность функции почек.* Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема препарата ВИРАМУН® у пациентов с небольшой ( $50 < \text{клиренс креатинина} < 80$  мл/мин), умеренной ( $30 < \text{клиренс креатинина} < 50$  мл/мин) или значительной дисфункцией почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин), отмечавшейся при заболеваниях почек или при конечной стадии почечной недостаточности, требующей проведения диализа, и у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $> 80$  мл/мин). Почечная недостаточность (небольшая, умеренная или значительная) не приводила к достоверным изменениям фармакокинетики препарата ВИРАМУН®. Однако у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, в течение периода воздействия, составлявшего 1 неделю, отмечалось уменьшение AUC невирапина на 43,5%. Отмечалось также накопление гидроксилированных метаболитов невирапина в плазме. Вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг, могла бы компенсировать влияние диализа на клиренс препарата. С другой стороны, пациенты, клиренс креатинина у которых составляет  $> 20$  мл/мин, не требуют подбора доз ВИРАМУНА®.

*Недостаточность функции печени.* Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема препарата ВИРАМУН® у пациентов с печеночной недостаточностью и у пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с легкой или умеренной недостаточностью функции печени не требуется индивидуального подбора дозы препарата .

Однако результаты изучения фармакокинетики у одного пациента с умеренным выраженным асцитом указывают на возможность аккумуляции невирапина в системной циркуляции у пациентов со значительными нарушениями функции печени.

*Беременные женщины.* 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. Концентрации невирапина в крови пупочного канатика после приема матерями дозы препарата, составлявшей 200 мг, превышали 100 нг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составляло  $0,84 \pm 0,19$  ( $n = 36$ ; диапазон 0,37-1,22).

*Матери, кормящие грудью.* Во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные матери не прибегали к кормлению грудью новорожденных детей. Результаты двух фармакокинетических исследований показали, что ВИРАМУН® легко проникает через плаценту и может быть обнаружен в грудном молоке. В исследовании АСТГ 250 проводилось изучение проб грудного молока, полученных у ВИЧ-1-инфицированных беременных после однократного приема ими внутрь ВИРАМУНА® в дозе 100 мг или 200 мг (среднее время до родов составляло 5,8 часов). Установлено, что среднее соотношения концентраций ВИРАМУНА® в грудном молоке и в сыворотке крови матерей составляла 76% (54-104%). В исследовании HIVNET 006 показано, что после однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг среднее соотношение концентраций в грудном молоке и в плазме матерей составляла 60,5%(25-122%).

### Фармакокинетика у детей

*Новорождённые.* У новорождённых (родившихся у ВИЧ-1-инфицированных женщин, однократно получавших невирапин в дозе 200 мг во время родов), которые в течение 72 ч после родов получали суспензию ВИРАМУН® внутрь в дозе 2 мг/кг, средняя геометрическая величина периода полувыведения невирапина составляла 47 часов. Уровни в плазме в течение первой недели жизни составляли более 100 нг/мл.

Фармакокинетика невирапина была изучена в двух открытых исследованиях у детей с ВИЧ-1 инфекцией в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, которые получали однократные дозы суспензии невирапина (7,5 мг, 30 мг или 120 мг на  $m^2$ ) утром, натощак. Величина AUC и пиковая концентрация невирапина увеличивались пропорционально дозе. После всасывания невирапина его концентрации в плазме (выраженные логарифмически) со временем снижались линейно. Конечная фаза периода полувыведения невирапина после однократного приема составляла  $30,6 \pm 10,2$  часов.

В исследовании с многократным применением невирапина (в виде суспензии или таблеток в дозе 240-400 мг/ $m^2$ /день) этот препарат использовался в качестве монотерапии или в комбинации с ZDV или ZDV и ddI у 37 ВИЧ-1-инфицированных детей от 2 месяцев до 15 лет. Эти пациенты получали невирапин в дозе 120 мг/ $m^2$ /день в течение примерно 4 недель, а в последующем – в дозе 120 мг/ $m^2$  2 раза в день (пациенты старше 9 лет) или в дозе 200 мг/ $m^2$  2 раза в день (пациенты до 9 лет). Клиренс невирапина, в пересчете на массу тела, достигал максимальных значений у детей в возрасте от 1 года до 2 лет, а затем уменьшался с увеличением возраста. Клиренс невирапина, в пересчете на массу тела, у детей до 8 лет был примерно вдвое выше, чем у взрослых. Период полувыведения невирапина для всей группы пациентов в целом (после достижения периода устойчивого состояния фармакокинетики) составлял  $25,9 \pm 9,6$  часов. С увеличением длительности применения препарата средние значения конечной фазы периода полувыведения невирапина изменялись с возрастом следующим образом: от 2 месяцев до 1 года - 32 часа, от 1 года до 4 лет - 21 час, от 4 до 8 лет - 18 часов, старше 8 лет - 28 часов.

## **Показания**

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.

## **Противопоказания**

ВИРАМУН® противопоказан у пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью к активному компоненту или любому компоненту препарата.

ВИРАМУН® не должен назначаться пациентам с серьезной дисфункцией печени или в случае исходного увеличения уровня АСТ или АЛТ, более чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы, до тех пор, пока значения АСТ/АЛТ не снизятся (устойчиво) до уровня, который не превышает верхнюю границу нормы в 5 раз.

ВИРАМУН® не следует повторно применять у пациентов, которым потребовалась его отмена вследствие выраженной сыпи, сыпи, сопровождавшейся общими симптомами, реакций гиперчувствительности или развития клинически выраженного гепатита, вызванного невриапином.

ВИРАМУН® не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее, в ходе терапии невриапином отмечалось повышение уровня АСТ или АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, или пациентам, у которых после повторного применения невриапина отмечалось возобновление нарушений функции печени.

## **Беременность и период лактации**

Полноценных контролируемых исследований лечения у ВИЧ-1-инфицированных беременных до настоящего времени не проводилось. ВИРАМУН® должен применяться во время 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 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, которые получают ВИРАМУН<sup>®</sup>, должны прекращать грудное вскармливание.

## **Способ применения и дозы**

Внутрь.

**Взрослые:** Рекомендуемая доза ВИРАМУНА<sup>®</sup>: одна таблетка 200 мг, ежедневно, в течение первых 14 дней (использование этого начального периода необходимо, так как установлено, что при этом уменьшается частота сыпи), а в последующем одна таблетка 200 мг, 2 раза в день, в комбинации не менее чем с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами. В случае применения комбинированной терапии необходимо следовать правилам дозирования и мониторинга, рекомендуемым изготовителями.

**Дети:** Рекомендуемая доза ВИРАМУНА<sup>®</sup> для приема внутрь у детей в возрасте от 2 месяцев до 8 лет составляет 4 мг/кг один раз в день в течение двух недель, а в последующем 7 мг/кг 2 раза в день. Для пациентов в возрасте 8 лет и старше рекомендуемая доза составляет 4 мг/кг один раз в день в течение двух недель, а в последующем 4 мг/кг 2 раза в день. Суммарная суточная доза у любого пациента не должна превышать 400 мг.

**Общие рекомендации.** Пациентам нужно сообщить о необходимости принимать ВИРАМУН<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> и через соответствующие интервалы в ходе терапии должны проводиться биохимические исследования, в том числе исследования функции печени.

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

Пациенты, прервавшие прием ВИРАМУНА<sup>®</sup> на срок более 7 дней, при возобновлении терапии должны вновь использовать рекомендуемый режим применения, то есть принимать препарат в дозе 200 мг (у детей 4 мг/кг/день) один раз в день (начальный период), а затем одну таблетку 200 мг два раза в день (у детей 4 или 7 мг/кг 2 раза в день в зависимости от возраста).

### **Предотвращение трансмиссии ВИЧ от матери ребенку.**

Рекомендуется следующий режим дозирования для беременных и их новорожденных детей:

Дозирование у матерей: однократный прием 200 мг как можно быстрее после начала родов.

Дозирование у новорожденного: однократное введение перорально 2 мг/кг в течение 72 часов после рождения. Если мать получила ВИРАМУН<sup>®</sup> менее чем за два часа до родов, новорожденному следует ввести первую дозу ВИРАМУНА<sup>®</sup> (2 мг/кг) немедленно после рождения, а вторую дозу (2 мг/кг) - в течение 24-72 часов после первой.

## Побочное действие

### У взрослых

Кожная сыпь и изменения показателей функции печени.

Наиболее часто сообщавшимися в ходе всех клинических исследований нежелательными явлениями, связанными с терапией, были тошнота, утомляемость, лихорадка, головная боль, рвота, диарея, боль в животе и миалгии. В очень редких случаях - 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 (такими как лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) и признаками поражения внутренних органов (такими как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек). Критическим периодом, в течение которого требуется тщательный контроль, являются первые 18 недель лечения.

### Кожа и подкожные ткани

Наиболее частым клиническим признаком токсичности ВИРАМУНА® является сыпь. Серьезные или опасные для жизни кожные реакции встречаются примерно в 2% (см. таблицу 1). Они включают синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и, реже, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые возникают чаще всего в течение первых шести недель терапии. Суммарная частота ССД, по данным, полученным у 2861 пациента, принимавшего невирапин в клинических исследованиях, составила 0,3% (9/2861).

Сыпь возникает изолированно или в рамках синдрома гиперчувствительности, характеризующегося общими симптомами (такими, как лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) и признаками поражения внутренних органов (такими, как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек). Сообщалось о смертельных исходах ССД, ТЭН и синдрома гиперчувствительности.

*Таблица 1. Риск развития сыпи (%) у взрослых пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях<sup>1,2</sup>, на протяжении 52 недель лечения<sup>3</sup> (вне зависимости от причинной связи)*

|                                 | <b>ВИРАМУН®</b> | <b>Плацебо</b> |
|---------------------------------|-----------------|----------------|
|                                 | n=1374<br>%     | n=1331<br>%    |
| Сыпь всех градаций <sup>4</sup> | 24,0            | 14,9           |
| Градации 3 или 4 <sup>4</sup>   | 1,7             | 0,2            |

<sup>1</sup> Исследование 1090: фоновая терапия включала ЗТС у всех пациентов, и комбинации НИОТ и ИП

<sup>2</sup> Исследования 1037, 1038 и 1046: фоновая терапия включала ZDV и ZDV+ddl; у некоторых пациентов в качестве монотерапии применялся Вирамун®

<sup>3</sup> Проценты рассчитывались на основании вероятностных оценок, полученных с помощью метода Каплана-Мейера

<sup>4</sup> Система градаций NCI

Сыпь обычно слабо или умеренно выражена, характеризуется макулопапулезными 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.

#### Гепатобилиарные реакции

Среди изменений лабораторных показателей наиболее часто наблюдается повышение показателей функции печени, включая АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин и щелочную фосфатазу. 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 гепатологических реакций у пациентов, принимавших ВИРАМУН<sup>®</sup>, к одному году лечения примерно в 2 раза превышал риск применения плацебо. Как в группе, где применялся ВИРАМУН<sup>®</sup>, так и в контрольной группе, с наибольшим риском гепатологических нежелательных реакций ассоциировалось повышение уровня АСТ или АЛТ и/или серопозитивность в отношении гепатита В и/или С. Риск гепатологических реакций у пациентов без признаков гепатита В и/или С при лечении ВИРАМУНОМ<sup>®</sup> в течение 1 года составил менее 2%. Критическим периодом, который требует тщательного контроля, являются первые 18 недель лечения. Наибольший риск гепатологических нарушений 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<sup>®</sup> в комбинации с ZDV или ddI, или с ZDV + ddI (два исследования). В открытом исследовании В1 882 (ACTG 180) пациенты наблюдались в среднем на протяжении 33,9 месяцев (от 6,8 месяцев до 5,3 лет, включая долгосрочную фазу наблюдения в исследовании В1 892). В исследовании ACTG 245 (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) пациенты, средний возраст которых составлял 7 лет (от 10 месяцев до 19 лет), получали комбинированную терапию, в том числе ВИРАМУН<sup>®</sup>, в течение, как минимум, 48 недель в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> один раз в день на протяжении двух недель, а в последующем 120 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день.

Наиболее часто сообщавшиеся нежелательные явления, связанные с ВИРАМУНОМ<sup>®</sup>, были сходны с нежелательными реакциями, наблюдавшимися у взрослых, за исключением гранулоцитопении, которая чаще отмечалась у детей. У двух пациентов, получавших в этих исследованиях ВИРАМУН<sup>®</sup>, развился ССД или синдром, переходный между синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом. После отмены ВИРАМУНА<sup>®</sup> данное осложнение у обоих пациентов стихло.

## Предотвращение вертикальной трансмиссии

Безопасность ВИРАМУНА<sup>®</sup>, 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 часов 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 новорожденных после применения однократной дозы продолжалось от 6 недель до 18 месяцев. В этих исследованиях установлена сходная низкая частота нежелательных явлений в группе, где применялся ВИРАМУН<sup>®</sup>, и в контрольных группах. Серьезных дерматологических или гепатологических реакций, которые бы расценивались как связанные с ВИРАМУНОМ<sup>®</sup>, не наблюдалось ни у матерей, ни у новорожденных.

Таким образом, при лечении препаратом ВИРАМУН<sup>®</sup> можно ожидать следующие побочные реакции:

- сыпь (в том числе, серьезные и опасные для жизни кожные реакции, включая фатальные случаи ССД/ТЭН)
- синдром гиперчувствительности, характеризующийся сыпью, общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии и увеличение лимфатических узлов), а также одним или несколькими следующими проявлениями: гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения, дисфункция почек (также сообщалось и о других признаках поражения внутренних органов)
- изменения показателей функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза)
- желтуха
- гепатит, в том числе серьезная и опасная для жизни гепатотоксичность и фатальный фульминантный гепатит
- тошнота
- утомляемость
- лихорадка
- головная боль
- рвота
- диарея
- боль в животе
- миалгии
- артралгии
- гранулоцитопения
- аллергические реакции (анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница)
- анемия.

### **Передозировка**

Антидота для устранения передозировки не имеется. Сообщалось о случаях передозировки ВИРАМУНА<sup>®</sup> (прием от 800 до 6000 мг в день в течение 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 все указанные явления прекратились.

### **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**

Показано, что ВИРАМУН<sup>®</sup> является индуктором метаболизирующих ферментов системы цитохрома P450 печени (CYP3A, CYP2B) и может привести к снижению

концентраций в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются СYP3A или СYP2B (см. раздел «Фармакокинетика»). Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью СYP3A или СYP2B, начинается лечение препаратом ВИРАМУН<sup>®</sup>, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата.

*Нуклеозидные аналоги.* 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/день) в комбинации с зидовудином (100-200 мг 3 раза в день), установлено, что невирапин приводил к недостоверному снижению (на 28%) площади под кривой «концентрация-время» (AUC) зидовудина и недостоверному снижению (на 30%) C<sub>max</sub> 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 фазе ее устойчивого состояния) диданозина (n = 18) или залцитабина (n = 6).

Результаты 28-дневного исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n = 22), у которых применялся ВИРАМУН<sup>®</sup>, нелфинавир (750 мг три раза в день) и ставудин (30-40 мг два раза в день), показали отсутствие статистически значимых изменений AUC или C<sub>max</sub> ставудина. Кроме того, в популяционном фармакокинетическом исследовании 90 пациентов, которым ламивудин назначался совместно с ВИРАМУНОМ<sup>®</sup> или плацебо, было установлено отсутствие изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина, что указывает на отсутствие индуктивного действия ВИРАМУНА<sup>®</sup> на клиренс ламивудина.

*Ненуклеозидные аналоги.* Результаты клинического исследования (n = 23) показали, что показатели фармакокинетики (в фазе ее устойчивого состояния) невирапина не изменялись при одновременном применении ифавиренца. Однако концентрация ифавиренца в присутствии невирапина достоверно уменьшалась. AUC ифавиренца уменьшилась на 28%, а C<sub>min</sub> на 32%. При одновременном применении невирапина и ифавиренца может потребоваться увеличение дозы последнего до 800 мг (один раз в день).

*Ингибиторы протеазы.* В указанных ниже исследованиях ВИРАМУН<sup>®</sup> применялся в дозе 200 мг один раз в день в течение двух недель, и в течение 14 или большего числа последующих дней - в дозе 200 мг 2 раза в день.

*Саквинавир.* Результаты клинического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n = 23), получавших невирапин и саквинавир (твердые желатиновые капсулы; 600 мг 3 раза в день), 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 не известна, но не исключается, что может потребоваться увеличение дозы саквинавира. В другом исследовании (n = 20) оценивалось применение саквинавира (мягкие желатиновые капсулы, один раз в день) совместно с ритонавиром (100 мг). Все пациенты одновременно получали невирапин. Это исследование показало, что комбинация саквинавира (мягкие желатиновые капсулы) и ритонавира в дозе 100 мг не оказывала значимого влияния на фармакокинетику невирапина. Влияние невирапина на

фармакокинетику саквинавира (мягкие желатиновые капсулы) в присутствии ритонавира в дозе 100 мг расценено как слабое и клинически незначимое.

*Ритонавир.* 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 два раза в день, с использованием режима постепенного наращивания дозы), показали отсутствие достоверных изменений концентраций ритонавира или невирапина в плазме.

*Индинавир.* Результаты клинического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n = 19), получавших невирапин и индинавир (800 мг через каждые 8 часов), показали, что одновременное применение этих препаратов приводит к уменьшению средних величин AUC индинавира 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 два раза в день, следует рассматривать увеличение дозы индинавира до 1000 мг (через каждые 8 часов). Однако в настоящее время нет сложившегося мнения о том, что кратковременное или долгосрочное антивирусное действие индинавира в дозе 1000 мг (каждые 8 часов), применяющегося вместе с невирапином в дозе 200 мг два раза в день, будет отличаться от эффекта индинавира в дозе 800 мг (каждые 8 часов) и невирапина в дозе 200 мг два раза в день.

*Нелфинавир.* Результаты 28-дневного исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов (n = 23), принимавших ВИРАМУН® и нелфинавир (750 мг три раза в день), 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<sub>max</sub> на 59% и C<sub>min</sub> на 66%. Адекватная (в отношении безопасности и эффективности) доза нелфинавира для применения в комбинации с невирапином пока не установлена.

*Лопинавир/ритонавир.* Невирапин, использовавшийся в комбинации с лопинавиром/ ритонавиром в дозах 400/100 мг (3 капсулы) 2 раза в день, приводил к снижению средних величин AUC лопинавира на 27% и уменьшению C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> на 22% и 55%, соответственно. Для использования в комбинации с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг 2 раза в день (4 капсулы), 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 в день.

При использовании невирапина с любыми ингибиторами протеазы особых опасений в отношении безопасности не возникало.

**Кетоконазол.** Применение невирапина (200 мг два раза в день) совместно с кетоконазолом (400 мг один раз в день) 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. Воздействия невирапина на фармакокинетику итраконазола неизвестны.

**Флуконазол.** 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 антикоагулянтом 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 изофермента CYP*

**Рифампицин.** В открытом исследовании ( $n = 14$ ) при изучении влияния ВИРАМУНА® на фармакокинетику (в фазе устойчивого состояния) рифампицина показано отсутствие значимых изменений  $C_{max}$  и AUC рифампицина. Напротив, рифампицин существенно понижал AUC (-58%),  $C_{max}$  (-50%) и  $C_{min}$  (-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.

**Рифабутин.** Применение невирапина (200 мг два раза в день) совместно с рифабутином (300 мг 1 раз в день; или, в случае одновременного применения здовудина или ингибиторов протеазы, 150 мг 1 раз в день) приводило к недостоверным изменениям концентраций рифабутина (увеличение медианы AUC рифабутина на 12% и уменьшение медианы  $C_{minss}$  рифабутина на 3%) и к значимому увеличению медианы  $C_{maxss}$  на 20%. Существенных изменений концентраций активного метаболита, 25-О-дезацетил-рифабутина, не установлено. Отмечалась значительная межиндивидуальная вариабельность результатов. У некоторых пациентов выявлено значительное повышение концентраций рифабутина, что может подвергать их более высокому риску токсичности. В том же исследовании показано, что применение рифабутина приводило к явному и достоверному увеличению системного клиренса невирапина (на 9% по сравнению с контролем). Тем не менее, ни одно из этих изменений срединных величин не было признано клинически существенным.

Не рекомендуется одновременное использование с ВИРАМУНОМ® настойки St. John (настойка зверобоя продырявленного) или отдельных ингредиентов настойки St. John, что следует из данных о взаимодействии настойки зверобоя с другими антиретровирусными препаратами. Предполагается, что совместное

применение ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), в том числе ВИРАМУНА<sup>®</sup>, с настойкой St. John снижает концентрации ННИОТ и, приводя к субоптимальным уровням ВИРАМУНА<sup>®</sup>, может вызывать утрату вирусологического эффекта и устойчивость к ВИРАМУНУ<sup>®</sup> или ко всему классу ННИОТ.

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

В ходе субпопуляционного анализа, проведенного у пациентов, получавших ВИРАМУН<sup>®</sup> в клинических исследованиях, показано, что базальные концентрации невирапина в плазме (в период устойчивого состояния фармакокинетики) были повышены у пациентов, принимавших циметидин (+7%, n = 13).

*Оральные контрацептивы.* Невирапин (200 мг два раза в день) был применен одновременно с противозачаточным препаратом (Ortho-Novum<sup>®</sup> 1/35), содержащим этинилэстрадиол (ЭЭЛ; 0,035 мг) и норэтидрон (НЭН; 1,0 мг), принимавшимся однократно внутрь. По сравнению с концентрациями в плазме, установленными до применения невирапина, медиана AUC 17альфа-этинилэстрадиола через 28 дней применения невирапина значительно уменьшилась (на 29%). Отмечалось также достоверное уменьшение средних величин времени циркуляции и периода полувыведения этинилэстрадиола. Установлено значимое снижение (на 18%) медианы AUC НЭН (при отсутствии изменений средних величин времени циркуляции или периода полувыведения). Степень этих изменений может указывать на необходимость коррекции дозы орального контрацептива в случае его применения не в целях контрацепции, а по другим показаниям (например, для лечения эндометриоза), если он используется совместно с невирапином. Однако при использовании оральных противозачаточных средств, содержащих эстроген/прогестерон, также возникает риск неэффективной контрацепции. При назначении невирапина женщинам, обладающим способностью к зачатию, рекомендуется использование других методов контрацепции (например, барьерных). В случае использования у пациентов, получающих невирапин, оральных контрацептивов по другим медицинским показаниям, необходим контроль их терапевтического эффекта.

#### *Другая информация*

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что образование гидроксилированных метаболитов невирапина в присутствии дапсона, рифабутина, рифампина и триметоприма/сульфаметоксазола не изменяется. Кетоконазол и эритромицин существенно ингибировали образование гидроксилированных метаболитов невирапина. Клинические исследования в этом отношении пока не проведены.

Следует принимать во внимание, что в случае одновременного применения с ВИРАМУНОМ<sup>®</sup> других соединений, которые являются субстратами для CYP3A или CYP2B6, возможно уменьшение их концентраций в плазме.

Учитывая известные сведения о метаболизме метадона, нельзя исключить, что невирапин может уменьшать концентрации метадона в плазме, посредством усиления его метаболизма в печени. Сообщалось о развитии синдрома отмены наркотиков у пациентов, получавших одновременно ВИРАМУН® и метадон. Пациенты, получающие метадон для замены наркотиков, в тех случаях, когда у них начинается применение невирапина, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления синдрома отмены и соответствующей коррекции дозы метадона.

## **Особые указания**

Критическое значение имеют первые 18 недель терапии невирапином. В этот период требуется тщательное наблюдение пациентов для выявления возможных тяжелых и опасных для жизни кожных реакций (включая случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза) или серьезного гепатита/печеночной недостаточности. Наибольший риск гепатологических 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. Необходимо строго придерживаться рекомендуемого режима терапии, особенно во время начального 14-дневного периода.

### Реакции со стороны кожи

У пациентов, получавших ВИРАМУН®, отмечались серьезные и угрожающие жизни дерматологические реакции, в том числе со смертельным исходом. Наблюдались случаи синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН) и синдрома гиперчувствительности, характеризовавшегося сыпью, общими реакциями и поражением внутренних органов. Необходимо тщательное наблюдение пациентов в течение первых 18 недель лечения. Тщательное 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 том числе при гепатите, эозинофилии, гранулоцитопении и дисфункции почек, или другими признаками поражения внутренних органов (см. раздел «Побочное действие»).

Пациентам необходимо сообщить о том, что основным проявлением токсичности ВИРАМУНА® является сыпь. Должен использоваться начальный период лечения, так как установлено, что это уменьшает частоту сыпи (см. раздел «Дозирование и применение»). В большинстве случаев сыпь, связанная с приемом ВИРАМУНА®, 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 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 в день в течение начального периода терапии. Риск развития более серьезных исходов дерматологических реакций возрастает в случае промедления с обращением за медицинской консультацией после начала симптомов. Риск развития сыпи у женщин, по-видимому, больше, чем у мужчин, как в случае применения ВИРАМУНА<sup>®</sup>, так и терапии, не содержащей ВИРАМУН<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup> у этих пациентов не допускается. Если у пациента отмечается сыпь и есть подозрение на связь с приемом ВИРАМУНА<sup>®</sup>, должно быть проведено исследование функции печени. У пациентов с умеренными или выраженными нарушениями (АСТ или АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 5 раз), ВИРАМУН<sup>®</sup> должен быть отменен.

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.

#### Реакции со стороны печени

У пациентов, лечившихся невирапином, отмечались серьезная или угрожающая жизни гепатотоксичность, включая фатальный фульминантный гепатит.

Критическое значение имеют первые 18 недель лечения, в течение которого 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<sup>®</sup> и что 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<sup>®</sup> 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 том числе и во время применения режимов, включающих ВИРАМУН<sup>®</sup>, отмечается при исходном увеличении уровней АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы и/или при наличии гепатита В и/или С. Риск развития гепатологических реакций, ассоциированных с сыпью, у женщин, по-видимому, в три раза выше, чем у мужчин (4,6% в сравнении с 1,5%). Риск развития гепатологических реакций, ассоциированных с сыпью при лечении ВИРАМУНОМ<sup>®</sup>, 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<sup>3</sup>, риск гепатологических реакций, ассоциированных с сыпью, был в 9 раз выше, чем у женщин с числом CD4 клеток менее 250 клеток/мм<sup>3</sup> (8,4% в сравнении с 0,9%). Повышенный риск наблюдался и у мужчин с числом CD4 клеток >400 клеток/мм<sup>3</sup> по сравнению с мужчинами с числом CD4 клеток <400 клеток/мм<sup>3</sup> (4,5% в сравнении с 0,7%).

### Контроль состояния 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 гамма-глутамил трансферазы 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 признакам или 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 верхней границей нормы перед началом или в процессе лечения, показатели функции печени должны проверяться 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 верхнюю границу нормы (до тех пор, пока он стабильно не снизится до уровня менее чем в 5 раз превышающего ВГН).

Если АСТ или АЛТ повышаются более чем в 5 раз выше ВГН в ходе лечения, ВИРАМУН® должен быть немедленно отменен. Если уровень 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 клинических соображений. Повторное назначение ВИРАМУНА® 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, невирапин должен быть окончательно отменен.

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

## *Другие предостережения*

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

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

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

ВИРАМУН® интенсивно метаболизируется в печени, а метаболиты невирапина выводятся преимущественно почками. Результаты фармакокинетических исследований указывают на необходимость соблюдения осторожности при назначении ВИРАМУНА® пациентам с умеренной дисфункцией печени. *ВИРАМУН® не должен назначаться пациентам со значительными нарушениями функции печени.* Фармакокинетические исследования, проведенные у пациентов с нарушениями функции почек, находившихся на гемодиализе, показали, что вспомогательная терапия ВИРАМУНОМ® с добавлением дозы, составляющей 200 мг, после каждого сеанса диализа может помочь компенсировать влияние диализа на клиренс ВИРАМУНА®. Таким образом, у пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин изменений дозирования ВИРАМУНА® не требуется.

У женщин, принимающих ВИРАМУН®, не следует использовать в качестве основного метода контрацепции оральные противозачаточные средства и другие гормональные методы, так как невирапин может снижать концентрации этих препаратов в плазме. Кроме того, в случае применения во время терапии ВИРАМУНОМ® оральных контрацептивных средств в целях гормональной регуляции, необходим контроль за терапевтическим эффектом гормонального лечения.

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

## **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Специальных исследований в отношении способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

## **Форма выпуска**

### Таблетки 200 мг

По 10 таблеток в блистер из ПВХ пленки и алюминиевой фольги.  
6 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

### Суспензия для приема внутрь 10 мг/мл

По 240 мл в пластмассовый флакон. Каждый флакон с инструкцией по применению, пластмассовым мерным шприцем и дополнительной крышкой помещают в картонную пачку.

## **Условия хранения**

Таблетки: Хранить при температуре не выше 30°C.

Суспензия: Хранить при температуре не выше 30°C.  
Препарат должен быть использован в течение 2 месяцев с момента вскрытия флакона.

## **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

## **Производитель**

Таблетки: Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия  
Германия, Ингельхайм-на-Рейне, Бингерштрассе,173.

Суспензия: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия,  
произведено Берингер Ингельхайм Роксан Инк.,США  
США, Огайо, Уилсон Роуд, 1809.

Представительство в Москве  
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, строение 1  
тел: (495) 411-78-01; факс: (495) 411-78-02