МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Невивир®200

МИНЗДРАВ РОССИИ
12 08 22
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛСР-003039/10.

Торговое наименование: Невивир®200.

Международное непатентованное или группировочное наименование: невирапин.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав:

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: невирапин – 200,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 80,0 мг, кроскармеллоза натрия – 6,0 мг, крахмал кукурузный – 45,0 мг, повидон (К-30) – 15,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 7,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,0 мг, магния стеарат – 5,0 мг.

Описание:

Таблетки от белого до почти белого цвета, капсуловидные двояковыпуклые с гравировкой «Н» с одной стороны и «7» с другой стороны, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AG01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Невирапин является ненуклеозидным ингибитором 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 оказывает значимого ингибирующего эффекта на обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот (таких как ДНК-полимеразы человека α, β, γ или δ).

Невирапин не следует использовать в качестве монотерапии для лечения ВИЧ-инфекции или добавлять в качестве единственного препарата к существующей терапии вследствие быстрого развития устойчивости вируса, что характерно всех для других ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

При выборе антиретровирусных препаратов, которые предполагается использовать в комбинации с невирапином, следует учитывать возможность развития перекрестной устойчивости.

В случае отмены антиретровирусного режима терапии, содержащего невирапин, необходимо иметь в виду 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 развиться устойчивость к ВИЧ.

Фармакокинетика

Всасывание

Невирапин хорошо всасывается (более 90 %) как у здоровых добровольцев, так и у взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией. Абсолютная биодоступность после однократного приема 50 мг невирапина составляет 93 ± 9 % (средняя величина ± SD) для таблеток и 91 ± 8 % для суспензии. Максимальная концентрация невирапина в плазме (C_{max} = 2 ± 0,4 мкг/мл (7,5 мкМ)) достигается в течение 4 часов после однократного приема одной таблетки 200 мг. После приема многократных доз C_{max} невирапина увеличивалась линейно в диапазоне доз от 200 до 400 мг/день. В равновесном состоянии C_{max} составляет 5,74 мкг/мл (5,00 - 7,44), C_{min} – 3,73 мкг/мл (3,20 - 5,08) при AUC 109 ч*мкг/мл (96,0 - 143,5), что соответствует равновесной концентрации 4,5 ± 1,9 мкг/мл у пациентов, получающих 200 мг невирапина два раза в день.

Распределение

Невирапин обладает высокой липофильностью и практически не ионизируется при физиологическом значении pH. После внутривенного введения здоровым добровольцам объем распределения невирапина составлял 1,21 ± 0,09 л/кг, что говорит о широком распределении невирапина в организме человека. Невирапин хорошо проникает через плаценту и определяется в грудном молоке. Около 60 % невирапина связывается с белками плазмы при концентрации в плазме 1 – 10 мкг/мл. Концентрации невирапина в спинномозговой жидкости у человека составляют 45 % (± 5 %) от концентраций в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции, не связанной с белками плазмы.

Метаболизм и экскреция

В исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro* было показано, что невирапин подвергается интенсивной биотрансформации с участием изоферментов цитохрома Р450 (окислительный метаболизм) до нескольких гидроксилированных метаболитов. Предполагается, что окислительный метаболизм невирапина опосредуется в первую очередь изоферментами цитохрома Р450 из семейства CYP3A, другие изоферменты могут играть дополнительную роль. В исследовании баланса массы/выведения (в равновесном состоянии при приеме 200 мг два раза в день с последующим назначением 50 мг 14С-невирапина) примерно 91,4 ± 10,5 % меченной изотопом дозы определялось в моче (81,3 ± 11,1 %), указывая на преобладающее значение почечной экскреции в сравнении с экскрецией через кишечник (10,1 ± 1,5 %).

Более 80 % 14С-невирапина, определяемого в моче, составляли конъюгаты глюкуронида и гидроксилированных метаболитов. Таким образом, метаболизм посредством цитохрома Р450, конъюгация с глюкуронидом и выведение с мочой являются первичным путем биотрансформации и выведения невирапина у человека. Лишь небольшая фракция (< 5 %) 14С-невирапина в моче (соответствует < 3 % дозы) выводилась в неизменном состоянии.

Было показано, что невирапин является индуктором изоферментов цитохрома Р450. Фармакокинетика аутоиндукции невирапина при его пероральном приеме в виде однократной дозы с последующим двух-четырех недельным приемом дозы 200-400 мг/день характеризуется увеличением его клиренса в 1,5-2 раза.

Аутоиндукция также приводит к соответствующему снижению в терминальной фазе периода полураспада невирапина в плазме от 45 часов (однократный прием) до примерно 25-30 часов после многократного приема препарата в дозах 200-400 мг/день.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность (легкой – клиренс креатинина 50-80 мл/мин, средней – клиренс креатинина 30-50 мл/мин или тяжелой степени – клиренс креатинина менее 30 мл/мин) не приводила к значительному изменению фармакокинетики невирапина. Однако, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, AUC невирапина снижалась на 43,5 % через неделю его приема. Также имело место накопление гидроксиметаболитов 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.

Печеночная недостаточность

Невирапин противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Основываясь на данных фармакокинетических исследований,

следует с осторожностью назначать невирапин пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

Пол, возраст

У женщин клиренс невирапина был на 13,8 % меньше, чем у мужчин. Это различие не является клинически значимым. Масса тела, а также индекс массы тела (ИМТ) не влияют на клиренс невирапина. Считается, что фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов не меняется с возрастом (в диапазоне 19-68 лет). Специальные исследования применения невирапина пациентами старше 65 лет не проводились.

Пациенты детского возраста

Клиренс невирапина увеличивался с увеличением возраста, что соответствовало увеличению площади поверхности тела. Доза невирапина 150 мг/м^2 два раза в день (после начального двухнедельного вводного периода приема дозы 150 мг/м^2 ежедневно) обеспечивала средние геометрические значения минимальной концентрации невирапина в пределах 4-6 мкг/мл (как это планировалось на основании данных взрослых пациентов). Расчет площади поверхности тела производится по формуле Мостеллера (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Лечение 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, Невивир®200 показан и может применяться у матери в качестве монотерапии, в виде однократной дозы, принимаемой внутрь во время родов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному компоненту или любому другому компоненту препарата.

Невивир®200 не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее, в ходе терапии невирапином потребовалось 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 аспартатаминотрансферазы (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.

Невивир®200 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 препарата Невивир®200 не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), вследствие риска снижения концентрации невирапина в плазме и уменьшения его клинического эффекта.

Невивир®200 не рекомендуется применять с эфавирензом, рифампицином, кетоконазолом, делавирдином, этравирином, рилпивирином, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепревиром, а также с фосампренавиром, саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира).

Детский возраст до 16 лет, вес менее 50 кг или площадь поверхности тела менее 1,25 квадратного метра (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

Нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести (класса А и В по классификации Чайлд-Пью); одновременное применение с телапревиром, рифабутином, варфарином, метадоном, лопинавиром/ритонавиром, кларитромицином, флуконазолом, итраконазолом, этинилэстрадиолом, индинавиром.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

У женщин, принимающих Невивир®200, не следует применять пероральные противозачаточные средства и другие гормональные методы в качестве единственного метода контрацепции, так как Невивир®200 может снижать их концентрацию в плазме. По этой причине рекомендуется применение барьерных методов контрацепции. Кроме того, в случае применения гормональной терапии в постменопаузальный период во время лечения препаратом Невивир®200 необходим контроль терапевтического эффекта гормональной терапии.

Установлена безопасность и эффективность препарата Невивир®200, используемого в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери к ребенку, при применении 200 мг препарата однократно внутрь матерью во время родов.

Данные, полученные у беременных женщин во время I, II, III-го триместров (в соответствии с данными US Antiretroviral Pregnancy Registry), указывают на отсутствие нарушений развития плода или токсичности в отношении эмбриона/плода.

Специальных и хорошо контролируемых исследований лечения у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин до сих пор не проводилось.

Невивир®200 должен применяться во время беременности только в тех случаях, когда возможная польза превосходит потенциальный риск для плода.

Применение при беременности

В исследованиях показано, что во время родов у ВИЧ-1-инфицированных женщин период полувыведения невирапина после однократного приема внутрь в дозе 200 мг, удлиняется (до 60-70 часов), а клиренс в значительной степени варьирует (2,1 ± 1,5 л/ч) в зависимости 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 ± 0,19.

Период грудного вскармливания

ВИЧ-инфицированные матери не должны кормить грудью новорожденных детей во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ. Невирапин свободно проникает через плаценту и обнаруживается в грудном молоке, поэтому женщины, принимающие Невивир®200, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В исследованиях по репродуктивной токсикологии на животных наблюдалось снижение фертильности у крыс.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Невивир®200 должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Препарат должен приниматься только в комбинации не менее чем с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами.

Таблетки следует принимать с водой, не ломать и не разжевывать. Невивир®200 можно принимать независимо от приема пищи.

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

Лечение ВИЧ-инфекции

Пациенты от 16 лет с массой тела более 50 кг или с площадью поверхности тела (ППТ по формуле Мостеллера) более 1,25 м^2

Рекомендуемая доза препарата Невивир®200 составляет 200 мг в день в течение первых 14 дней лечения (показано, что использование такого вводного периода уменьшает частоту появления сыпи), с последующим переходом на прием таблеток 200 мг два раза в день в комбинации с не менее чем двумя дополнительными антиретровирусными средствами.

Если пациент пропустил прием очередной дозы препарата, и с момента пропуска прошло не более 8 часов, следует принять пропущенную дозу как можно скорее. Если с момента пропуска очередной дозы прошло более 8 часов, пациенту следует принять только следующую дозу в обычное время. Если в этом периоде развивается кожная сыпь, то следует немедленно обратиться к доктору за консультацией и не повышать дозу.

Дети до 16-ти лет с массой тела менее 50 кг или площадью поверхности тела менее 1,25 м^2 (ППТ по формуле Мостеллера)

Рекомендуется использовать суспензию для перорального применения.

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

Общие рекомендации:

Пациентам, у которых в течение начального 14-дневного вводного периода приема препарата в дозе 200 мг в день появилась кожная сыпь, не следует увеличивать дозу препарата Невивир®200 до исчезновения сыпи. Появление сыпи при приеме препарата Невивир®200 всегда требует пристального наблюдения.

Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней, к этому моменту следует своевременно подобрать альтернативную терапию, в связи с риском развития устойчивости на фоне применения недостаточных доз препарата.

Пациенты, прервавшие прием препарата Невивир®200 на срок более 7 дней, должны начинать терапию снова с двухнедельного вводного периода по 200 мг один раз в день.

Предупреждение передачи ВИЧ-1 от матери ребенку:

Для предупреждения вертикальной передачи инфекции ВИЧ-1 во время родов, беременная женщина должна получить однократно одну таблетку 200 мг как можно быстрее после начала родов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Специальные исследования применения невирапина пациентами старше 65 лет не проводились.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек, требующим проведения гемодиализа (клиренс креатинина ≤ 20 мл/мин), рекомендуется дополнительный прием 200 мг препарата после каждой процедуры гемодиализа. Пациентам, клиренс креатинина у которых более 20 мл/мин, не требуется коррекция дозы невирапина.

Нарушения функции печени

Применение препарата Невивир®200 противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется, однако за такими пациентами необходимо тщательное наблюдение в целях регистрации нежелательных реакций.

Побочное действие

Наиболее часто описываемыми нежелательными реакциями на фоне терапии невирапином во всех клинических исследованиях были сыпь, аллергические реакции, гепатит, изменение функциональных печеночных проб, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, утомляемость, лихорадка, головная боль и миалгия.

По данным пострегистрационного наблюдения наиболее серьезными нежелательными реакциями были: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, тяжелый гепатит/печеночная недостаточность и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, характеризующимися сыпью с такими общими симптомами, как лихорадка, артралгия, миалгия и лимфаденопатия, а также вовлечение внутренних органов, а именно развитие гепатита, панкреатита, эозинофилии, гранулоцитопении и нарушение функции почек.

Первые 18 недель терапии являются критическими и требуют тщательного наблюдения.

Ниже приведена частота развития побочных явлений, связанных с приемом препарата Невивир®200, в соответствии с общепринятой классификацией: *очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000).*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто – гранулоцитопения;

Нечасто – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто – гиперчувствительность (включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивницу);

Нечасто – анафилактическая реакция;

Редко – эозинофилия и системные проявления.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто – гепатит (включая тяжелую угрожающую жизни гепатотоксичность) (1,9 %);

Нечасто – желтуха;

Редко – фульминантный гепатит (возможен летальный исход).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто – сыпь (12,5 %);

Нечасто – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (возможен летальный исход) (0,2 %), ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто – артралгия, миальгия;

Редко – рабдомиолиз (у пациентов, у которых при приеме препарата Невивир®200 наблюдались реакции со стороны кожи и печени).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто – лихорадка, утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто – повышение уровней функциональных печеночных проб (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, печеночных ферментов, гипертрансаминаземия);

Нечасто – гипофосфатемия; повышение артериального давления.

Описание отдельных нежелательных реакций

По данным клинического исследования 1100.1090, из которого было получено большинство нежелательных реакций (n=28), у пациентов, получающих плацебо, гранулоцитопения развивалась чаще (3,3 %), чем у пациентов, получающих невирапин (2,5 %).

Анафилактические реакции наблюдались в пострегистрационном периоде, но не были зафиксированы в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Частота их развития была определена статистическим подсчетом, на основании общего количества пациентов, принявших участие в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=2718).

Повышение артериального давления и снижение уровня фосфора в крови наблюдалось во время клинических исследований при сопутствующем применении тенофовира или эмтрицитабина.

Показатели метаболизма

Сообщалось о повышении веса, уровня липидов и глюкозы крови во время антиретровирусной терапии.

В случае применения невирапина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами сообщалось о развитии таких нежелательных реакций как панкреатит, периферическая нейропатия и тромбоцитопения. Эти явления часто ассоциируются с другими антиретровирусными препаратами. Их возникновение можно ожидать при использовании невирапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением препарата Невивир®200 невелика.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии могут возникнуть воспалительные реакции на не вызывающие симптомов или резидуальные условно-патогенные микроорганизмы. Также сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), которые появлялись на фоне иммунной реактивации; однако описываемое время до их начала очень вариабельно, и эти явления могут появиться через много месяцев после начала терапии.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка

Наиболее частым клиническим признаком токсичности препарата Невивир®200 является сыпь. 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 возникает изолированно или в рамках лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями, характеризующейся общими симптомами (такими, как лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) и признаками поражения внутренних органов (такими, как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек).

У пациентов, получающих Невивир®200, могут развиться такие тяжелые и жизнеугрожающие реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось также и о смертельных исходах синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями. Наибольший риск развития тяжелых дерматологических реакций существует в первые 6 недель терапии препаратом Невивир®200, некоторые из них

требуют госпитализации. Сообщалось об одном пациенте, которому потребовалось хирургическое вмешательство.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Наиболее частыми нежелательными реакциями были нарушения биохимических показателей функции печени, включая повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина и щелочной фосфатазы. Наиболее часто встречалось бессимптомное повышение концентрации ГГТ. Сообщалось об отдельных случаях развития желтухи и случаях развития тяжелой и жизнеугрожающей гепатотоксичности, включая фульминантный гепатит с летальным исходом. Наилучшим предиктором тяжёлых осложнений со стороны печени является повышение концентрации биохимических показателей функции печени. Рекомендуется строгий контроль показателей функции печени через короткие интервалы времени, в зависимости от клинического состояния пациентов, особенно в течение первых 18 недель лечения.

Применение в педиатрии

Данные по безопасности невивира у детей получены в клинических исследованиях с участием 361 пациента, большинство из которых получали невивир в комбинации с зидовудином или диданозином, или с зидовудином и диданозином. Наиболее часто сообщавшиеся нежелательные явления, связанные с невивиром, были сходны с нежелательными явлениями, наблюдавшимися у взрослых, за исключением гранулоцитопении, которая чаще отмечалась у детей. В открытом клиническом исследовании (ACTG 180) частота развития гранулоцитопении, оцененной как связанная с исследуемым препаратом, составила 13,5 %. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ACTG 245 частота развития гранулоцитопении составила 1,6 %. Сообщалось об отдельных случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома, переходного между синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом.

Передозировка

Специфического антидота при передозировке невирапином нет. При передозировке (прием от 800 мг до 6000 мг в день в течение до 15 дней) наблюдались следующие симптомы: отеки, узловатая эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, инфильтраты в легких, сыпь, головокружение, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение массы тела.

Лечение: отмена препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Невирапин является индуктором изоферментов цитохрома Р450 печени (CYP3A, CYP2B6) и может приводить к снижению концентраций в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами CYP3A или CYP2B. Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью изофермента CYP3A или CYP2B, начинается лечение препаратом Невивир®200, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата. Максимальная индукция наблюдается в течение 2-4 недель после начала терапии.

При одновременном назначении с препаратом Невивир®200, концентрации в плазме лекарственных препаратов, которые метаболизируются также посредством Р450, могут снижаться.

Прием пищи, антацидов или лекарственных средств, в составе которых имеется щелочной буфер, не влияют на абсорбцию препарата Невивир®200.

Данные о взаимодействии представлены в виде геометрического среднего значения с 90 % доверительным интервалом, независимо от времени получения этих данных. НО = не определялось, ↑ = повышенный, ↓ = сниженный, ↔ = нет воздействия.

Лекарственные средства	Взаимодействие	Рекомендации по назначению
Противоинфекционные		
Антиретровирусные		
НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)		
Диданозин 100-150 мг 2р/день	Диданозин AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Cmin диданозина не определима (НО) Cmax диданозина ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Невирапин и диданозин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Эмтрицитабин	Эмтрицитабин не является ингибитором фермента CYP 450 у человека.	Невирапин и эмтрицитабин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Абакавир	Абакавир не угнетает изоформы цитохрома Р450 в микросомах печени человека.	Невирапин и абакавир могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ламивудин 150 мг 2р/день	Изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина не происходит.	Невирапин и ламивудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ставудин 30/40 мг 2р/день	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Ставудин Cmin НО Ставудин Cmax ↔ 0,94 (0,86-1,03) Невирапин: в сравнении с ретроспективными данными контроля уровни остаются неизменными.	Невирапин и ставудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

Тенофовир 300 мг ежедневно	При одновременном назначении с невирапином уровни тенофовира в плазме остаются неизменными.	Невирапин и тенофовир могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Зидовудин 100-200 мг 3р/день	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Зидовудин Cmin НО Зидовудин Cmax ↓ 0,70 (0,49-1,04) Невирапин: зидовудин не оказывает влияния на его фармакокинетику.	Невирапин и зидовудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы. На фоне приема зидовудина часто развивается гранулоцитопения, поэтому у таких пациентов следует проводить тщательный контроль гематологических показателей.
ННИОТ (Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)		
Эфавиренз 600 мг ежедневно	Эфавиренз AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Эфавиренз Cmin ↓ 0,68 (0,65-0,81) Эфавиренз Cmax ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Одновременное назначение эфавиренза и невирапина не рекомендуется в связи с усилением токсических эффектов и отсутствием улучшения эффективности по сравнению с назначением только ННИОТ.
Делавирдин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
Этравирин	Одновременный прием этравирина и невирапина может вызывать значительное снижение в плазме концентраций этравирина и потерю его терапевтического эффекта.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
ИП (ингибиторы протеаз)		
Атазанавир/ ритонавир 300/100 мг ежедневно 400/100 мг ежедневно	Атазанавир/ритонавир 300/100мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Атазанавир/ритонавир Cmin ↓ 0,28 (0,20-0,40) Атазанавир/ритонавир Cmax ↓ 0,72 (0,60-0,86) Атазанавир/ритонавир 400/100 мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Атазанавир/ритонавир Cmin ↓ 0,41 (0,27-0,60) Атазанавир/ритонавир Cmax ↔ 1,02 (0,85-1,24) (в сравнении с 300/100 мг без невирапина) Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Невирапин Cmin ↑ 1,32 (1,22-1,43) Невирапин Cmax ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Одновременное назначение атазанавира/ритонавира и невирапина не рекомендуется.
Дарунавир/ ритонавир 400/100 мг 2р/день	Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Дарунавир Cmin ↔ 1,02 (0,79-1,32) Дарунавир Cmax ↑ 1,40 (1,14-1,73) Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Невирапин Cmin ↑ 1,47 (1,20-1,82) Невирапин Cmax ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Дарунавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Фосампренавир 1400мг 2р/день	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Ампренавир Cmin ↓ 0,65 (0,49-0,85) Ампренавир Cmax ↓ 0,75 (0,63-0,89) Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40)	Одновременное назначение фосампренавира и невирапина не рекомендуется, если фосампренавир назначается без ритонавира.

	Невирапин Cmin ↑ 1,34 (1,21-1,49) Невирапин Cmax ↑ 1,25 (1,14-1,37)	
Фосампренавир/ ритонавир 700/100 мг 2р/день	Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Ампренавир Cmin ↓ 0,81 (0,69-0,96) Ампренавир Cmax ↔ 0,97 (0,85-1,10) Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Невирапин Cmin ↑ 1,22 (1,10-1,35) Невирапин Cmax ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Фосампренавир/ритонавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Лопинавир / ритонавир (капсулы) 400/100 мг 2р/день	Взрослые: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Лопинавир Cmin ↓ 0,54 (0,28-0,74) Лопинавир Cmax ↓ 0,81 (0,62-0,95)	При одновременном назначении с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг (4 капсулы) или 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг каждая) два раза в день во время еды. При одновременном назначении с лопинавиром коррекции дозы невирапина не требуется.
Лопинавир/ ритонавир (раствор для перорального приема) 300/75мг/м^2 2р/день	Дети: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Лопинавир Cmin ↓ 0,45 (0,25-0,82) Лопинавир Cmax ↓ 0,86 (0,64-1,16)	При одновременном применении с невирапином у детей следует решить вопрос об увеличении дозы лопинавира/ритонавира до 300/75 мг/м^2 два раза в день, особенно если есть подозрения на снижение чувствительности к лопинавиру/ритонавиру.
Ритонавир 600 мг 2р/день	Ритонавир AUC↔ 0,92 (0,79-1,07) Ритонавир Cmin ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ритонавир Cmax ↔ 0,93 (0,78-1,07) Невирапин: одновременное назначение ритонавира не ведет к каким-либо клинически значимым изменениям уровней невирапина в плазме.	Ритонавир и невирапин можно назначать одновременно без коррекции дозы.
Саквинавир/ ритонавир	Имеющиеся ограниченные данные о применении мягких гелевых капсул саквинавира, усиленных ритонавиром, не свидетельствуют о каком-либо клинически значимом взаимодействии саквинавира, усиленного ритонавиром, и невирапина.	Саквинавир/ритонавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Типранавир/ ритонавир 500/200 мг 2 раза в день	Никаких специальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось. Ограниченные данные, полученные в исследовании фазы IIa у пациентов, инфицированных ВИЧ, показали клинически не значимое 20 % снижение Cmin типранавира.	Типранавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы слияния/проникновения		
Энфувиртид	В связи с особенностями пути метаболизма никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и невирапином не ожидается.	Энфувиртид и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.

Маравирок 300 мг ежедневно	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Маравирок Cmin НО Маравирок Cmax ↔ 1,54 (0,94-2,52) по сравнению с ранее известными данными контроля. Концентрации невирапина не измерялись, никакого воздействия не ожидается.	Маравирок и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы интегразы		
Элвитегравир/ кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Кобицистат, ингибитор цитохрома Р450 3А, выраженно угнетает печеночные ферменты, а также другие пути метаболизма. Поэтому при одновременном назначении вероятно изменение уровней в плазме кобицистата и невирапина.	Одновременное назначение невирапина и комбинации элвитегравира и кобицистата не рекомендуется.
Ралтегравир 400 мг 2р/день	Нет доступных клинических данных. В связи с особенностями путей метаболизма ралтегравира никаких взаимодействий не ожидается.	Ралтегравир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Антибиотики		
Кларитромицин 500 мг 2р/день	Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Кларитромицин Cmin ↓ 0,44 (0,30-0,64) Кларитромицин Cmax ↓ 0,77 (0,69-0,86) Метаболит кларитромицина 14-ОН AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Метаболит кларитромицина 14-ОН Cmin ↔ 0 (0,68-1,49) Метаболит кларитромицина 14-ОН Cmax ↑ 1,47 (1,21-1,80) Невирапин AUC ↑ 1,26 Невирапин Cmin ↑ 1,28 Невирапин Cmax ↑ 1,24 По сравнению с имеющимися данными исторического контроля.	Концентрации кларитромицина значительно снижались, концентрации метаболита 14-ОН значительно повышались. Поскольку действие активного метаболита кларитромицина на *Mycobacterium aviumintracellulare complex* было снижено, общая активность в отношении патогенов может изменяться. Следует рассмотреть применение альтернативных препаратов, таких как азитромицин. Рекомендуется проводить тщательный контроль изменений со стороны печени.
Рифабутин 150 или 300 мг ежедневно	Рифабутин AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Рифабутин Cmin ↔ 1,07 (0,84-1,37) Рифабутин Cmax ↑ 1,28 (1,09-1,51) Метаболит 25-О-дезацетилрифа-бутин AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Метаболит 25-О-дезацетилрифа-бутин Cmin ↑ 1,22 (0,86-1,74) Метаболит 25-О-дезацетилрифа-бутин Cmax ↑ 1,29 (0,98-1,68) Сообщалось о клинически незначимом увеличении кажущегося клиренса невирапина (на 9 %) по сравнению с известными ранее данными.	Никакого значимого влияния на фармакокинетические параметры не наблюдалось. Рифабутин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы. Однако в связи с высокой межиндивидуальной вариабельностью, у некоторых пациентов может иметь место усиление действия рифабутина, что может привести к повышению риска развития токсических эффектов рифабутина. Поэтому при одновременном назначении следует проявлять осторожность.
Рифампицин	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Рифампицин Cmin НО Рифампицин Cmax ↔ 1,06 (0,91-1,22)	Одновременное назначение рифампицина и невирапина не рекомендуется. Для лечения пациентов с туберкулезной инфекцией следует

	Невирапин AUC ↓ 0,42 Невирапин Cmin ↓ 0,32 Невирапин Cmax ↓ 0,50 По сравнению с известными ранее данными контроля.	рассмотреть применение рифабутина вместо рифампицина.
Противогрибковые препараты		
Флуконазол 200 мг ежедневно	Флуконазол AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Флуконазол Cmin ↔ 0,93 (0,86-1,01) Флуконазол Cmax ↔ 0,92 (0,85-0,99) Невирапин: воздействие: ↑ 100 % по сравнению с ранее известными данными, когда назначался только один невирапин.	Риск усиления действия невирапина. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.
Итраконазол 200 мг ежедневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 Итраконазол Cmin ↓ 0,13 Итраконазол Cmax ↓ 0,62 Невирапин: существенного отличия от параметров фармакокинетики невирапина не было.	При одновременном назначении этих двух препаратов следует рассматривать возможность увеличения дозы итраконазола.
Кетоконазол 400 мг ежедневно	Кетоконазол AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Кетоконазол Cmin НО Кетоконазол Cmax ↓ 0,56 (0,42-0,73) Невирапин: уровни в плазме: ↑ 1,15-1,28 по сравнению с известными ранее данными контроля.	Одновременное назначение кетоконазола и невирапина не рекомендуется.
Противовирусные препараты для лечения хронических гепатитов В и С		
Адефовир	Результаты *in vitro* исследований показали слабый антагонизм невирапина и адефовира. Это не было подтверждено клиническими исследованиями, и снижения эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на обычные изоформы фермента CYP, которые, как известно, участвуют в метаболизме лекарственных средств у человека, и выводится почками. Клинически значимого лекарственного взаимодействия не ожидается.	Адефовир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Боцепревир	Боцепревир частично метаболизируется ферментом CYP3A4/5. Одновременное назначение с препаратами, которые активируют или угнетают CYP3A4/5 может увеличивать или уменьшать воздействие. Остаточные концентрации в плазме боцепревира снижались при введении ННИОТ с аналогичным путем метаболизма, как у невирапина. Клинический исход такого снижения остаточной концентрации боцепревира напрямую не изучался.	Одновременное назначение боцепревира и невирапина не рекомендуется.
Энтекавир	Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома Р450 (CYP450). В связи с особенностями пути метаболизма энтекавира никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Энтекавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.

Интерфероны (пегилированные интерфероны альфа 2a и альфа 2b)	Интерфероны не оказывают известных эффектов на CYP3A4 и 2B6. Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Интерфероны и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Рибавирин	Рибавирин не угнетает цитохром P450. В исследованиях токсичности рибавирин не вызывал индукцию печеночных ферментов. Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Рибавирин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Телапревир	Телапревир метаболизируется в печени ферментом CYP3A и является субстратом P-гликопротеина. В данном метаболизме могут участвовать и другие ферменты. Одновременное назначение телапревира и лекарственных препаратов, которые индуцируют CYP3A и/или P-гликопротеин может снижать концентрации в плазме телапревира. Никаких исследований взаимодействия телапревира и невирапина не проводилось, однако, исследования взаимодействия ННИОТ с аналогичным невирапину путем метаболизма показали снижение уровня обоих препаратов.	При одновременном назначении телапревира и невирапина следует проявлять осторожность и иметь в виду возможность коррекции дозы телапревира.
Телбивудин	Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома P450. В связи с особенностями пути метаболизма телбивудина никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Телбивудин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Антациды		
Циметидин	Циметидин: никакого значимого влияния на параметры фармакокинетики циметидина не наблюдалось Невирапин Cmin ↑ 1,07.	Циметидин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Антикоагулянты		
Варфарин	Взаимодействие между антикоагулянтом варфарином и невирапином является комплексным; при этом существует вероятность, как увеличения, так и снижения времени свертывания при их одновременном применении.	Требуется тщательный мониторинг уровней свертываемости.
Контрацептивные средства		
Депомедрокси-прогестерона ацетат (ДМПА) 150 мг каждые 3 месяца	ДМПА AUC ↔ ДМПА Cmin ↔ ДМПА Cmax ↔ Невирапин AUC ↑ 1,20 Невирапин Cmax ↑ 1,20	При одновременном назначении невирапин не влияет на подавление овуляции, вызываемое ДМПА. ДМПА и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Этинилэстрадиол (ЭЭ)	ЭЭ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) ЭЭ Cmin НО	Оральные гормональные контрацептивы не должны использоваться как единственный

0,035 мг	ЭЭ Cmax ↔ 0,94 (0,79-1,12)	метод контрацепции у женщин, принимающих невирапин. Безопасность и эффективность допустимых доз гормональных контрацептивов (оральных или других форм применения), помимо ДМПА, установлены не были.
Норэтиндрон (НЭТ) 1,0 мг в сутки	НЭТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) НЭТ Cmin НО НЭТ Cmax ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
Анальгетики / опиоиды		
Метадон, индивидуальное дозирование	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Метадон Cmin НО Метадон Cmax ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Пациенты, принимающие метадон, перед терапией невирапином должны находиться под контролем для выявления симптомов отмены, а доза метадона должна корректироваться соответствующим образом.
Препараты растительного происхождения		
Зверобой обыкновенный (*Hypericum perforatum*)	При одновременном применении растительного препарата зверобоя (*Hypericum perforatum*) уровни невирапина в сыворотке могут снижаться.	Нельзя одновременно назначать растительные препараты зверобоя и невирапин. Если пациент уже принимает эти препараты, следует проверить концентрацию невирапина и, если возможно, уровень вирусной нагрузки, и прекратить применение препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя. После их отмены концентрация невирапина может повышаться. Может потребоваться изменение дозы препарата Невивир®200. После прекращения приема препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя, индуцирующий эффект может сохраняться в течение, как минимум, 2 недель.

Особые указания

Первые 18 недель терапии препаратом Невивир®200 являются критическими и требуют тщательного наблюдения за пациентами для выявления возможных тяжелых и угрожающих жизни кожных реакций (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсической эпидермальной некролиз) и серьезной печеночной/почечной недостаточности. Наибольший риск развития реакций со стороны печени и кожи приходится на первые 6 недель терапии.

Также следует помнить, что Невивир®200 не предотвращает передачу ВИЧ-1.

Клинические биохимические тесты, включая функциональные печеночные пробы, следует проводить до начала терапии препаратом Невивир®200 и через определенные промежутки времени во время терапии – каждые две недели в течение первых 2 месяцев терапии, на третий месяц терапии и затем регулярно. Контроль печеночных проб следует проводить, если у пациента имеются симптомы или признаки гепатита и/или гиперчувствительности.

Если активность ферментов АСТ или АЛТ выше более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы до начала или в процессе лечения, показатели функции печени должны контролировать чаще во время регулярных обследований. Невивир®200 нельзя назначать пациентам с повышением АСТ или АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы до стабилизации исходных значений АСТ или АЛТ до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы.

Заболевания печени

Невивир®200 не должен применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Все пациенты, а особенно с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести должны находиться под тщательным контролем для своевременного выявления токсических реакций, т.к. риск появления каких-либо реакций со стороны печени сохраняется и при прошествии первых 18 недель терапии, поэтому мониторинг следует продолжать с частыми интервалами. Пациенты с хроническим гепатитом В и С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска тяжелых и жизнеугрожающих нежелательных явлений со стороны гепатобилиарной системы. В случае одновременного применения противовирусных препаратов для лечения вирусного гепатита В или С, следует руководствоваться информацией инструкций по применению этих препаратов. У пациентов с изначально имеющимся нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае появлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Принадлежность к женскому полу и/или повышение количества CD4 клеток (> 250/мм^3 у взрослых женщин и 400/мм^3 у взрослых мужчин) в начале терапии препаратом Невивир®200 ассоциированы с более высоким риском нежелательных реакций со стороны печени, если в плазме пациента определяется РНК ВИЧ, т.е. концентрация ≥ 50 копий/мл в начале терапии препаратом Невивир®200.

Вследствие возможного развития тяжелых и жизнеугрожающих гепатотоксических реакций, терапию препаратом Невивир®200 не следует начинать у взрослых женщин с количеством клеток CD4 более 250 в 1 мм^3 или взрослых мужчин с количеством CD4 клеток более 400 в 1 мм^3, у которых в плазме определяется РНК ВИЧ-1, если польза не превышает риск.

Рабдомиолиз

В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием препарата Невивир®200, наблюдался рабдомиолиз.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с установленными факторами риска, прогрессированием ВИЧ-инфекции или длительно получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота развития неизвестна. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью при появлении ломоты и боли в суставах или затруднениях при движении.

Реакции со стороны кожи

Невивир®200 должен отменяться у любого пациента в случае развития выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся общими симптомами (лихорадка, образование пузырей, изменения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, боли в суставах и мышцах, общее недомогание), при синдроме Стивенса-Джонсона или токсическом эпидермальном некролизе. Невивир®200 должен быть отменен и не должен назначаться вновь у любого пациента в случае развития реакций гиперчувствительности, характеризующихся сыпью и общими симптомами поражения внутренних органов, такими как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и нарушение функции почек, а также в случае других изменений внутренних органов.

Пациентов необходимо информировать, что основным проявлением токсичности препарата Невивир®200 является сыпь. Должен использоваться вводный начальный период лечения, так как установлено, что это уменьшает частоту сыпи. 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 начального вводного периода лечения, дозу препарата 200 мг/день не следует повышать до двух раз в день до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней, к этому моменту времени следует разработать другой режим.

В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием препарата Невивир®200, наблюдался рабдомиолиз.

Показано, что одновременное применение преднизона (40 мг/день, в течение первых 14 дней приема препарата Невивир®200) 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 в течение вводного начального периода лечения. Риск развития более серьезных исходов 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 препарата Невивир®200, так и в случае терапии, не содержащей невирапин.

Гранулоцитопения

Пациенты, получающие Невивир®200 в комбинации с зидовудином, особенно в педиатрии, пациенты, получающие высокие дозы зидовудина и пациенты с низким резервом костного мозга, в частности, ВИЧ-инфицированные имеют повышенный риск развития гранулоцитопении. У таких пациентов следует периодически осуществлять мониторинг показателей крови.

Реакции со стороны печени

Необходимо проинформировать пациента о том, что реакции со стороны печени являются основным видом токсичности препарата Невивир®200. Пациентам, у которых отмечаются признаки и симптомы гепатита, следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться в медицинское учреждение для обследования, которое должно включать оценку показателей функции печени. При использовании многократных доз препарата Невивир®200 с целью постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, в т.ч. о развитии печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.

Постконтактная профилактика лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, не относится к числу одобренных показаний для применения препарата и поэтому категорически не рекомендуется.

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 увеличении 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.

Контроль состояния печени: бессимптомное повышение активности ферментов печени и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) описывается часто и не является безусловным противопоказанием для применения препарата Невивир®200.

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. Врачи и пациенты должны настороженно относиться к

таким продромальным признакам и 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 повышения активности ферментов АСТ и АЛТ более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы до начала или в процессе лечения, показатели функции печени должны контролироваться чаще во время регулярных обследований. Невивир®200 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).

Если активность ферментов АСТ или АЛТ повышается более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы в ходе лечения, Невивир®200 должен быть немедленно отменен. Если активность ферментов АСТ и АЛТ возвращается к исходным значениям и, если у пациента не возникают какие-либо клинические признаки или симптомы гепатита или общие симптомы или другие явления, указывающие на нарушения функции внутренних органов, применение препарата Невивир®200 может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинической необходимости. Повторное назначение препарата Невивир®200 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, Невивир®200 должен быть окончательно отменен.

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. Невивир®200 не должен назначаться повторно тем пациентам, у которых потребовалось его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.

Вес и метаболические параметры: на фоне проводимой антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентрации глюкозы и липидов в крови. Данные изменения частично могут быть связаны с самим заболеванием и образом жизни. В некоторых случаях доказано влияние проводимой терапии на повышении концентрации липидов, но нет убедительных данных, свидетельствующих о влиянии терапии на увеличение массы тела. Мониторинг концентрации глюкозы и липидов в крови следует проводить, руководствуясь информацией рекомендаций по лечению ВИЧ-

инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в случае клинической необходимости.

Синдром восстановления иммунитета: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент назначения комбинированной антиретровирусной терапии могут возникнуть воспалительные реакции на не вызывающие симптомов или резидуальные условно-патогенные микроорганизмы, что может приводить к развитию серьезных клинических состояний или ухудшать симптомы заболевания. Обычно такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусные ретиниты, генерализованные и/или локальные микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii. Любые воспалительные симптомы должны выявляться, и при необходимости должно быть начато лечение. Также сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), которые появлялись на фоне иммунной реактивации; однако описываемое время до их начала очень вариабельно и эти явления могут появиться через много месяцев после начала терапии.

Невивир®200 не рекомендуется применять с эфавирензом, рифампицином, кетоконазолом, делавирдином, этравирином, рилпивирином, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепревиром, а также фосампренавиром, саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира).

Невивир®200 не следует использовать в качестве единственного препарата (монотерапия) для лечения ВИЧ-1 инфекции в связи с возможностью развития резистентности.

Следует помнить, что Невивир®200 не предотвращает передачу ВИЧ-1 здоровым людям через кровь и при незащищённом половом контакте.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований в отношении способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Однако пациентам следует сообщать, что во время лечения невирапином возможны нежелательные реакции, такие как утомляемость и головная, при развитии которых следует избегать вождения автотранспорта или управления механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 200 мг.

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед, Индия

30, 60 или 1000 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности, укупоренном защитной пленкой алюминий/ПВХ и пластиковой крышкой. Во флакон в качестве уплотнителя помещена вата.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

При производстве на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 60 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия, или в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство в банках при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической или ватным жгутом импортным.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес места производства:

Юнит III, 22-110, I.D.A., Джидиметла, Хайдарабад – 500055, Телангана, Индия

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

Адрес места производства:

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8.

Владелец регистрационного удостоверения

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия.

Организация, принимающая претензии потребителей

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия):

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

Глава представительства Компании — Дхруван Кастури Мохан Асури