МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002912 - 160315
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Невирапин-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Невирапин-ТЛ

Международное непатентованное наименование: невирапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Действующее вещество:

Невирапин	200,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая	330,0 мг
Лактозы моногидрат	520,5 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	33,0 мг
Кремния диоксид коллоидный	11,0 мг
Магния стеарат	5,5 мг
Пленочная оболочка	
Пленочное покрытие Опадрай II белый [поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]	40,0 мг

Описание: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AG01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусный препарат, неконкурентный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Соединяясь с обратной транскриптазой, блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитического участка фермента. Не подавляет обратную транскриптазу ВИЧ-2 и альфа-, бета-, гамма- или дельта-ДНК полимеразы человека. В комбинации с другими антиретровирусными

лекарственными препаратами уменьшает вирусную нагрузку и увеличивает количество CD4+ клеток. При монотерапии быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусов. In vitro отмечается перекрестная резистентность с другими ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Фармакокинетика

Невирапин хорошо (>90 %) всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность таблеток невирапина после однократного приема в дозе 50 мг составляла 93 ± 9 % (средняя величина ± SD). Максимальная концентрация (C_{max}) невирапина в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг достигалась через 4 ч и составляла 2 ± 0,4 мкг/мл (7,5 мкмоль). После многократного приема препарата в дозах от 200 до 400 мг в сутки C_{max} невирапина увеличивается линейно в зависимости от величины дозы. Базальный уровень концентраций невирапина в период устойчивого состояния фармакокинетики при приеме 400 мг в день составлял 4,5 ± 1,9 мкг/мл (17 ± 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 % (± 5%) от концентраций в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции препарата, не связанной с белками плазмы.

Невирапин интенсивно метаболизируется с участием цитохрома P450 до нескольких гидроксилированных метаболитов. Окислительный метаболизм невирапина осуществляется, в основном, с помощью изоферментов цитохрома P450 из подсемейства CYP3A, дополнительную роль могут играть и другие изоферменты. По результатам фармакокинетического исследования выводилось примерно 91,4 ± 10,5 % меченной изотопом дозы препарата, преимущественно (81,3 ± 11,1 %) через почки и, в меньшей степени (10,1 ± 1,5 %), через кишечник. Более 80 % радиоактивной метки, обнаруженной в моче, было связано с конъюгатами гидроксилированных 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, через почки. Только небольшая

доля (<5 %) радиоактивности в моче (соответствовавшая <3 % от общей дозы) была связана с неизмененным соединением, то есть, почечная экскреция играет небольшую роль в выведении невирапина.

Показано, что невирапин является индуктором ферментов системы цитохрома Р450 в печени. В результате аутоиндукции метаболизма снижается терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) невирапина из плазмы: примерно с 45 ч (при однократном приеме) до около 25-30 ч (при многократном приеме препарата в дозах 200-400 мг в сутки).

Клиренс у женщин на 13,8 % ниже, чем у мужчин.

У взрослых в возрасте 19-68 лет и у различных рас существенных различий в фармакокинетических параметрах не отмечается.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема невирапина у пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью), отмечавшейся при заболеваниях почек или при терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения диализа, и у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). Почечная недостаточность (легкой, средней или тяжелой степени тяжести) не приводила к достоверным изменениям фармакокинетики невирапина. Однако у пациентов с терминальной 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.

Нарушение функции печени

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема невирапина у пациентов с печеночной недостаточностью и у пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с легкой или средней степенью тяжести 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 с тяжелыми нарушениями функции печени.

Беременные женщины

Установлено, что 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 ± 0,19 (n = 36; диапазон 0,37-1,22).

Матери, кормящие грудью

Невирапин выделяется с грудным молоком. После однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг среднее соотношение концентраций в грудном молоке и в плазме матерей составляла 60,5 % (25-122 %).

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, применяемыми для лечения ВИЧ-1 инфекции. При монотерапии невирапином быстро и практически всегда возникают устойчивые штаммы вируса. Поэтому невирапин 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, невирапин показан и может применяться матерью в качестве монотерапии, в виде однократной дозы, принимаемой внутрь во время родов. 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

- Клинически значимая гиперчувствительность к невирапину или любому другому компоненту препарата.
- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Одновременное применение невирапина с эфавирензом, делавирдином, этравирином, рилпивирином, фосампренавиром, саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира), элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепривиром, рифампицином, кетоконазолом.
- Одновременное применение невирапина с препаратами на основе зверобоя продырявленного (вследствие риска снижения концентрации невирапина в плазме и уменьшения его клинического эффекта).

- Невирапин не должен назначаться пациентам с тяжелой степенью тяжести дисфункции печени (класс С по Чайлд-Пью), а также пациентам с исходным повышением активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), более чем в 5 раз превышающим верхнюю границу нормы, до тех пор, пока активность АСТ/АЛТ не стабилизируется на уровне, не превышающем верхнюю границу нормы в 5 раз.
- Невирапин не следует повторно применять у пациентов, которым потребовалась его отмена вследствие выраженной сыпи или сыпи, сопровождавшейся общими симптомами реакций гиперчувствительности, или развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.
- Невирапин не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее, в ходе терапии невирапином отмечалось повышение активности АСТ или АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, или пациентам, у которых после повторного применения невирапина отмечалось возобновление нарушений функции печени.
- Невирапин не должен назначаться пациентам с весом менее 50 кг или площадью поверхности тела менее 1,25 квадратных метра.
- Детский возраст до 18 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

Беременность, нарушения функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), одновременное применение с телапревиром, флуконазолом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Полноценных контролируемых исследований лечения у ВИЧ-1-инфицированных беременных до настоящего времени не проводилось. Невирапин должен применяться во время беременности только в тех случаях, когда возможная польза превосходит потенциальный риск для плода.

Безопасность и эффективность невирапина, используемого в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери 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.

Невирапин легко проникает через плацентарный барьер и определяется в грудном молоке. Согласно существующим рекомендациям, ВИЧ-инфицированные матери не должны

кормить грудью новорожденных детей во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ. Матери, которые получают невирапин, должны прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Таблетки следует запивать водой, не измельчая и не разжевывая их.

Взрослые. Рекомендуемая доза невирапина составляет 200 мг (одна таблетка) 1 раз в сутки в течение первых 14 дней (такой вводный период необходим, так как было установлено, что при этом уменьшается частота возникновения сыпи), в последующем – 200 мг 2 раза в сутки, в комбинации с не менее чем двумя дополнительными антиретровирусными препаратами. В случае применения комбинированной терапии необходимо следовать правилам дозирования и мониторинга, рекомендуемым производителями.

Общие рекомендации. Пациентам нужно сообщить о необходимости принимать невирапин 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 невирапина 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 сутки отмечается сыпь, не должны увеличивать дозу до тех пор, пока сыпь не исчезнет.

Пациенты, прервавшие прием невирапина на срок более 7 дней, при возобновлении терапии должны вновь использовать рекомендуемый режим применения, то есть принимать препарат в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, а затем одну таблетку 200 мг 2 раза в сутки.

Предотвращение трансмиссии ВИЧ от матери ребенку.

Рекомендован следующий режим дозирования для рожениц и их новорожденных детей:

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

Если мать получала невирапин менее чем за 2 ч до родов, новорожденному следует ввести первую дозу невирапина (2 мг/кг) немедленно после рождения, а вторую дозу (2 мг/кг) – в течение 24-72 ч после первой.

Почечная недостаточность.

Пациентам с нарушением функции почек, находящимся на диализе, для компенсации клиренса невирапина рекомендован прием дополнительной дозы невирапина 200 мг после каждого сеанса диализа. Пациентам, у

которых клиренс креатинина составляет > 20 мл/мин, коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с терапией невирапином, были сыпь, аллергические реакции, изменения показателей функции печени, тошнота, утомляемость, лихорадка, головная боль, рвота, диарея, боль в животе и миалгии. Постмаркетинговый 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.

Ниже приводятся нежелательные явления, вероятно связанные с терапией невирапином, в соответствии с общепринятой классификацией частоты: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000).

Со стороны лабораторных показателей: часто - изменения показателей функции печени (повышение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), повышение общего билирубина, щелочной фосфатазы); нечасто - гипофосфатемия.

Со стороны крови и кроветворных органов: часто - гранулоцитопения; нечасто - анемия;

Со стороны нервной системы: часто - головная боль;

Со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки: очень часто - сыпь; нечасто - синдром Стивенса-Джонсона; токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, крапивница;

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгии, артралгии;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе;

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - гепатит, в том числе серьезная и опасная для жизни гепатотоксичность; нечасто - желтуха; редко - фульминантный гепатит (в том числе с летальным исходом);

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - повышение артериального давления;

Со стороны иммунной системы: часто - аллергические реакции (включая ангионевротический отек, крапивницу); редко - лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и общими симптомами, анафилаксия;

Прочие: часто - утомляемость, лихорадка.

У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, наблюдалась липодистрофия, включая ожирение центрального типа, увеличение отложения жировой клетчатки в дорсоцервикальной области («горб буйвола»), уменьшение объема периферической жировой ткани, уменьшение подкожного жира в области лица, гипертрофию молочных желез.

На фоне комбинированной антиретровирусной терапии наблюдались такие метаболические нарушения как гипертриглицеридемия, гиперхолистеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперлактатемия.

Сообщалось о случаях панкреатита, периферической нейропатии и тромбоцитопении на фоне применения невирапина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Постмаркетинговый опыт: имеются сообщения о случаях тяжелого гепатита, печеночной недостаточности и почечной недостаточности.

Передозировка

Симптомы. Сообщалось о случаях передозировки невирапина (прием от 800 до 6000 мг в сутки в течение до 15 дней). У пациентов отмечались отеки, узловатая эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, инфильтраты в легких, сыпь, головокружение, рвота, увеличение активности трансаминаз и снижение массы тела. После отмены препарата все указанные явления прекратились.

Лечение: Отмена препарата. Антидота для устранения передозировки не имеется.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Невирапин является индуктором ферментов системы цитохрома Р450 печени (CYP3A4, CYP2B6). При одновременном применении невирапина с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются с участием изоферментов CYP3A4, CYP2B6, может наблюдаться снижение концентраций этих препаратов в плазме крови. Поэтому при назначении невирапина пациенту, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с участием изоферментов CYP3A4 или CYB2B6, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата.

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин: невирапин не оказывает влияния на фармакокинетические параметры (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max}) диданозина. В случае одновременного применения невирапина с диданозином коррекция дозы не требуется.

Ламивудин: при одновременном применении не выявлено изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина, что указывает на отсутствие индуктивного

действия невирапина на клиренс ламивудина. Ламивудин можно применять одновременно с невирапином без коррекции доз.

Ставудин: при одновременном применении с невирапином статистически значимых изменений AUC или C_{max} ставудина не выявлено. Ставудин также не оказывает значимого влияния на фармакокинетику невирапина. В случае одновременного применения невирапина со ставудином коррекция дозы не требуется.

Зидовудин: при применении невирапина в комбинации с зидовудином выявлено недостоверное снижение AUC и C_{max} зидовудина. Зидовудин не оказывал какого-либо влияния на фармакокинетику невирапина. В случае одновременного применения невирапина с зидовудином, коррекции доз не требуется.

Залцитабин: установлено, что при одновременном применении невирапин не оказывает влияния на фармакокинетику залцитабина. При применении данной комбинации коррекции доз не требуется.

Тенофовир: при одновременном применении с невирапином значимых изменений концентраций тенофовира не выявлено. Тенофовир также не оказывает значимого влияния на фармакокинетику невирапина. В случае одновременного применения невирапина с тенофовиром коррекция дозы не требуется.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Эфавиренз: AUC, C_{max} и C_{min} эфавиренза в присутствии невирапина достоверно уменьшались. Одновременное применение невирапина и эфавиренза не рекомендуется в связи с возможным усилением токсичности, а также отсутствием доказательств аддитивного эффекта при назначении данной комбинации.

Делавирдин: взаимодействие с невирапином не изучено. Применение данной комбинации не рекомендуется.

Этравирин: одновременный прием с невирапином может привести к значительному снижению концентрации этравирина в плазме крови и снизить терапевтический эффект этравирина. Одновременное применение этравирина с невирапином не рекомендуется.

Рилпивирин: рилпивирин метаболизируется с участием изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP3A), поэтому при одновременном применении с невирапином возможно снижение концентраций рилпивирина в плазме крови. Одновременное применение с невирапином не рекомендуется.

Ингибиторы протеазы

Атазанавир/ритонавир: одновременное применение невирапина с комбинацией атазанавир/ритонавир (400/100 мг или 300/100 мг в сутки) приводит к уменьшению AUC, C_{max} и C_{min} атазанавира, при этом AUC, C_{max} и C_{min} невирапина повышаются.

Одновременное применение невирапина с комбинацией атазанавир/ритонавир не рекомендуется.

Дарунавир/ритонавир: одновременное применение невирапина с комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) приводит к повышению AUC и C_{min} дарунавира, при этом концентрации невирапина в крови увеличиваются. При одновременном применении невирапина с комбинацией дарунавир/ритонавир коррекции режима дозирования не требуется.

Фосампренавир: одновременное применение невирапина с фосампренавиром (1400 мг 2 раза в сутки) приводит к уменьшению AUC, C_{max} и C_{min} ампренавира. Одновременное применение невирапина с фосампренавиром, не усиленного ритонавиром, не рекомендуется.

Фосампренавир/ритонавир: при одновременном применении невирапина с комбинацией фосампренавир/ритонавир в обычной дозе (700/100 мг 2 раза в сутки) невирапин не оказывает значимого влияния на фармакокинетику ампренавира. При одновременном применении невирапина с комбинацией фосампренавир/ритонавир коррекции режима дозирования не требуется.

Типранавир/ритонавир: при одновременном применении невирапина с комбинацией типранавир/ритонавир (500/200 мг 2 раза в сутки) отмечено клинически незначимое снижение C_{min} типранавира. При одновременном применении невирапина с комбинацией типранавир/ритонавир коррекции режима дозирования не требуется.

Саквинавир/ритонавир: при одновременном применении комбинация саквинавира и ритонавира в дозе 100 мг не оказывала значимого влияния на фармакокинетику невирапина. Влияние невирапина на фармакокинетику саквинавира в присутствии ритонавира в дозе 100 мг расценено как слабое и клинически незначимое. При одновременном применении невирапина с комбинацией саквинавир/ритонавир коррекции режима дозирования не требуется.

Ритонавир: одновременное назначение невирапина и ритонавира (в дозе 600 мг 2 раза в сутки) не приводило к достоверным изменениям концентраций невирапина в плазме. Невирапин не оказывает значимого влияния на фармакокинетику ритонавира. При одновременном применении коррекция режима дозирования не требуется.

Индинавир: одновременное назначение невирапина и индинавира (800 мг через каждые 8 ч) приводило к уменьшению средних величин AUC индинавира на 31 %; концентрация невирапина в плазме достоверно не изменялась. В случае применения индинавира совместно с невирапином следует рассматривать увеличение дозы индинавира до 1000 мг (через каждые 8 ч).

Нелфинавир: при одновременном применении невирапина и нелфинавира (750 мг 3 раза в сутки) статистически достоверных изменений фармакокинетики нелфинавира не выявлено. Нелфинавир не оказывает значимого влияния на концентрации невирапина в плазме. Однако в отношении главного метаболита нелфинавира, М8, который имеет сравнимую активность с основным соединением, установлено уменьшение средних величин AUC, C_{max} и C_{min}. При одновременном применении невирапина с нелфинавиром коррекции режима дозирования не требуется.

Лопинавир/ритонавир: одновременное применение невирапина с лопинавиром/ ритонавиром в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки приводило к снижению средних величин AUC и уменьшению C_{max} и C_{min} лопинавира. При одновременном назначении с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг (4 капсулы дозировкой 133,25/33,25 мг) или 500/125 мг (5 таблеток дозировкой 100/25 мг) 2 раза в сутки во время еды. Коррекция дозы невирапина не требуется.

Ингибиторы слияния

Энфувиртид: учитывая особенности метаболизма, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и невирапином не ожидается. Энфувиртид не вытесняется невирапином из мест своего связывания с белками плазмы. При одновременном применении невирапина и энфувиртида коррекция режима дозирования не требуется.

Маравирок: при одновременном применении с невирапином AUC маравирока не изменяется, отмечается повышение C_{max} маравирока. Воздействие маравирока на концентрации невирапина в плазме не изучено, клинически значимого влияния не ожидается. При назначении маравирока в обычной дозе (300 мг 2 раза в сутки) одновременно с невирапином без включения в схему лечения ингибитора протеазы или другого мощного ингибитора CYP3A коррекция режима дозирования не требуется.

Доза маравирока должна быть снижена до 150 мг 2 раза в сутки при совместном применении с невирапином и ингибитором протеазы (за исключением типранавира/ ритонавира).

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир: учитывая особенности метаболизма (ралтегравир не является субстратом изоферментов системы цитохрома Р450, не ингибирует и не индуцирует CYP3A), клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ралтегравиром и невирапином не ожидается. При одновременном применении невирапина и ралтегравира коррекция режима дозирования не требуется.

Элвитегравир/кобицистат: одновременное применение невирапина и элвитегравира в сочетании с кобицистатом не изучено. Учитывая, что кобицистат является сильным селективным ингибитором цитохрома Р450 3А, одновременное применение невирапина и элвитегравира в сочетании с кобицистатом, скорее всего, приведет к изменению уровня невирапина и кобицистата в плазме крови. Одновременное применение невирапина и элвитегравира в сочетании с кобицистатом не рекомендуется.

Другие противовирусные препараты

Боцепревир: боцепревир частично метаболизируется CYP3A4, поэтому одновременнное применение боцепревира с лекарственными средствами, которые являются индукторами или ингибиторами CYP3A4 может привести к увеличению или уменьшению экспозиции боцепревира. Отмечалось снижение плазменных концентраций боцепревира при одновременном назначении с ННИОТ, имеющими те же пути метаболизма, что и невирапин. Клиническое значение снижения концентраций боцепревира не оценивалось. Одновременное применение невирапина и боцепревира не рекомендуется.

Адефовир: in vitro выявлен слабый антагонизм между невирапином и адефовиром. В клинических исследованиях данное взаимодействие не подтверждено, снижение эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на изоферменты цитохрома Р450, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, и выводится почками. Не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном назначении невирапина и адефовира. Коррекция режима дозирования не требуется.

Энтекавир: учитывая особенности метаболизма (энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома Р450), клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энтекавиром и невирапином не ожидается. При одновременном применении невирапина и энтекавира коррекция режима дозирования не требуется.

Рибавирин: рибавирин не является индуктором или ингибитор изоферментов цитохрома Р450, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между рибавирином и невирапином не ожидается. Коррекция режима дозирования не требуется.

Телапревир: телапревир в основном метаболизируется в печени изоферментом CYP3A, а также является субстратом Р-гликопротеина. Лекарственные препараты, являющиеся индукторами CYP3A или Р-гликопротеина, могут снижать концентрации телапревира в плазме крови. Изучение взаимодействия телапревира и невирапина не проводилось. Но при одновременном применении телапревира с другими ННИОТ, имеющими те же пути метаболизма, что и невирапин (например, эфавирензом) отмечается снижение концентрации телапревира в плазме. При одновременном применении невирапина с

телапревиром следует соблюдать осторожность, возможна коррекция доз телапревира. *Телбивудин:* учитывая особенности метаболизма (телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома Р450), клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между телбивудином и невирапином не ожидается. При одновременном применении невирапина и телбивудина коррекция режима дозирования не требуется.

Противогрибковые средства

Кетоконазол: применение невирапина совместно с кетоконазолом (в дозе 400 мг 1 раз в сутки) приводило к значимому уменьшению медианы AUC и снижению медианы C_{max} кетоконазола. Кетоконазол увеличивает концентрации невирапина в плазме. Кетоконазол и невирапин не следует применять одновременно.

Флуконазол: одновременное применение флуконазола и невирапина приводило к увеличению воздействия невирапина примерно на 100 %. Клинически значимого влияния невирапина на фармакокинетику флуконазола не отмечалось. В связи с риском повышенного воздействия невирапина при одновременном применении этих препаратов необходимо соблюдать осторожность и тщательно мониторировать состояние пациентов.

Итраконазол: при одновременном применении итраконазола и невирапина отмечается снижение AUC, C_{max} и C_{min} итраконазола. Значимого влияния на фармакокинетические параметры невирапина итраконазол не оказывает. При необходимости одновременного назначения препаратов необходимо контролировать концентрации итраконазола в плазме и, в случае необходимости, корректировать дозировку итраконазола. Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных противогрибковых препаратов.

Пегилированные интерфероны альфа-2а и альфа-2b: не выявлено влияния интерферонов на активность изоферментов CYP2B6, CYP3A4. Поэтому клинически значимого взаимодействия между пегилированными интерферонами альфа-2а и альфа-2b и невирапином не ожидается. При одновременном применении невирапина с указанными препаратами коррекция режима дозирования не требуется.

Другие виды взаимодействия

Антациды/циметидин: клинически значимого взаимодействия между циметидином и невирапином не выявлено. При одновременном применении невирапина с циметидином коррекция режима дозирования не требуется.

Антикоагулянты

Варфарин: наблюдаемое in vitro взаимодействие между невирапином и варфарином является комплексным. В результате взаимодействия, в случае совместного применения этих препаратов, концентрация варфарина в плазме могут 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 ферментов системы цитохрома P450

Рифампицин: невирапин не оказывает значимого влияния на C_{max} и AUC рифампицина. Рифампицин существенно понижает AUC (на 58 %), C_{max} (на 50 %) и C_{min} (на 68 %) невирапина по сравнению с исходными данными. Поэтому рифампицин и невирапин не должны применяться одновременно. При необходимости лечения микобактериальных инфекций у пациентов, принимающих невирапин, следует рассматривать применение рифабутина вместо рифампицина.

Рифабутин: при одновременном назначении невирапина в дозе 200 мг 2 раза в сутки и рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки (или 150 мг 1 раз в сутки вместе с зидовудином или ингибиторами протеазы) отмечалось недостоверное изменение 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 возможно значительное повышение концентраций рифабутина, что повышает риск токсичности. Одновременное применение с рифабутином приводило к явному и достоверному увеличению системного клиренса невирапина (на 9 % по сравнению с контролем). Тем не менее, ни одно из этих изменений не было признано клинически существенным. Рифабутин и невирапин с осторожностью можно совместно применять без коррекции доз.

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): пациенты, принимающие невирапин, не должны принимать препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный, поскольку ожидается, что это может привести к уменьшению концентрации невирапина в плазме. Данный эффект обусловлен индукцией изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтической эффективности и развитию резистентности к невирапину или ко всему классу ННИОТ. Если пациент уже принимает препараты, содержащие зверобой продырявленный, то применение последнего следует отменить, проверить концентрацию вируса и невирапина в плазме. После прекращения приема зверобоя возможно повышение концентрации невирапина, при этом возможна корректировка дозы

невирапина. Индуцирующий эффект зверобоя продырявленного может сохраняться на протяжении 2 недель после его отмены.

Ингибиторы ферментов системы цитохрома P450

Кларитромицин: при одновременном назначении невирапина и кларитромицина происходит существенное снижение AUC (на 30 %), C_{max} (на 21 %) и C_{min} (на 46 %) кларитромицина, но одновременно достоверно повышается AUC (на 58 %) и C_{max} (на 62 %) его активного метаболита, 14-OH кларитромицина. Отмечалось достоверное увеличение C_{min} (на 28 %) невирапина и недостоверное повышение его AUC (на 26 %) и C_{max} (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 (например, азитромицина), так как активный метаболит кларитромицина в этом случае неэффективен. Дополнительно рекомендуется тщательный мониторинг функции печени.

Пероральные противозачаточные средства

Невирапин (200 мг 2 раза в сутки) был применен одновременно с противозачаточным препаратом, содержащим этинилэстрадиол 0,035 мг и норэтидрон 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 $T_{1/2}$ этинилэстрадиола. Установлено значимое снижение (на 18 %) медианы AUC норэтидрона (при отсутствии изменений средних величин времени циркуляции или $T_{1/2}$). Степень этих изменений может указывать на необходимость коррекции дозы перорального 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 пероральных 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, пероральных противозачаточных 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, рифампицина и триметоприма/сульфаметоксазола* не изменяется. Кетоконазол и эритромицин существенно ингибировали образование гидроксилированных метаболитов невирапина.

Следует принимать во внимание, что в случае одновременного применения с невирапином других соединений, которые являются субстратами для изоферментов подсемейств CYP3A или CYP2B, 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 у пациентов, получавших одновременно невирапин и метадон. Пациенты, получающие метадон, после начала терапии невирапином должны находиться под наблюдением с целью выявления симптомов отмены, и в случае необходимости им может быть увеличена доза метадона для уменьшения возникших симптомов.

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 нежелательных реакций со стороны печени 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 невирапин, отмечались серьезные и угрожающие жизни дерматологические реакции, в том числе со смертельным исходом. Наблюдались случаи синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и синдрома гиперчувствительности, характеризовавшегося сыпью, общими реакциями и поражением внутренних органов. Необходимо тщательное наблюдение пациентов в течение первых 18 недель лечения. Тщательное наблюдение требуется и в случае развития изолированной сыпи. Невирапин должен отменяться у любого пациента в случае развития выраженной сыпи и 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. Невирапин 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 невирапина является сыпь. Должен использоваться начальный период лечения, так как установлено, что это уменьшает частоту сыпи (см. раздел «Способ применения и дозы»). В большинстве случаев сыпь, связанная с приемом невирапина, возникает в первые 6 недель терапии. Поэтому 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 в сутки, в течение первых 14 дней приема невирапина) 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 сутки 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 невирапина, так и терапии, не содержащей невирапин.

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 невирапина у этих пациентов не допускается. Если у пациента отмечается сыпь и есть подозрение на связь с приемом невирапина, должно быть проведено исследование функции печени. У пациентов со средней или тяжелой степенью тяжести нарушениями (показатели активности АСТ или АЛТ превышают верхнюю границу нормы более чем в 5 раз), невирапин 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, отмечалась серьезная или угрожающая жизни гепатотоксичность, включая фатальный фульминантный гепатит. Критическое значение имеют первые 18 недель лечения, в течение которых необходим тщательный контроль. Наивысший риск реакций со стороны печени отмечается в первые 6 недель терапии. Повышенный риск нежелательных реакций со стороны печени 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 невирапина, 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 невирапина 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 невирапин, отмечается при исходном увеличении активности 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 нежелательных реакций со стороны печени, ассоциированных с сыпью, у женщин, по-видимому, в три раза выше, чем у мужчин (4,6 % в сравнении с 1,5 %). Риск развития нежелательных реакций со стороны печени, ассоциированных с сыпью при лечении невирапином, может быть также выше у пациентов с более высоким числом CD4+ клеток. По данным ретроспективного анализа, у женщин с числом CD4+ клеток более 250 клеток/мм^3, риск гепатотоксических реакций, ассоциированных с сыпью, был в 9 раз выше, чем у женщин с числом CD4+ клеток менее 250 клеток/мм^3 (8,4 % в сравнении с 0,9 %). Повышенный риск наблюдался и у мужчин с числом CD4+ клеток более 400 клеток/мм^3 по сравнению с мужчинами с числом CD4+ клеток менее 400 клеток/мм^3 (4,5 % в сравнении с 0,7 %).

Контроль состояния печени

При использовании невирапина сообщалось об изменениях показателей функции печени, иногда возникающих уже в первые недели терапии. Бессимптомное повышение

активности ферментов печени описывается часто и не является безусловным противопоказанием для применения невирапина. 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 невирапином. 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 активности 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. Невирапин не должен назначаться пациентам, у которых исходный показатель активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (до тех пор, пока он стабильно не снизится до значения менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы).

Если показатели активности АСТ или АЛТ повышаются более чем в 5 раз выше верхней границы нормы в ходе лечения, невирапин должен быть немедленно отменен. Если показатели активности 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 невирапина может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинических соображений. Повторное назначение невирапина должно осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной настороженности, в начальной дозе 200 мг в сутки (в течение 14 дней), с последующим ее повышением до 400 мг в сутки. 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. Невирапин не должен назначаться повторно тем пациентам, у

которых потребовалась его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.

Заболевания печени

Результаты фармакокинетических исследований указывают на необходимость соблюдения осторожности при назначении невирапина пациентам со средней степенью тяжести печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью). Невирапин не должен назначаться пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В или С выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты с хроническим гепатитом В или С, которые одновременно принимают антиретровирусные препараты, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими пациентами должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное.

Более высокий риск нежелательных реакций со стороны печени во время проведения любой антиретровирусной терапии, в том числе и во время применения режимов, включающих невирапин, отмечается у пациентов с исходными заболеваниями печени, в том числе с хроническим активным гепатитом. За пациентами с заболеваниями печени, получающими невирапин в составе комбинированной антиретровирусной терапии, следует вести тщательное наблюдение; при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или отмены терапии.

Рабдомиолиз

В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием невирапина, наблюдался рабдомиолиз. Пациентов следует предупреждать, что при первых признаках мышечной боли и слабости или потемнении мочи надо немедленно прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу для определения ативности креатинкиназы в крови.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается мультифакторной (например, прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, острая иммуносупрессия, повышенный индекс массы тела играют важную роль в развитии данного осложнения), имеются сообщения о таких случаях, в особенности, у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией/или продолжительно получающих антиретровирусную терапию. Пациенты должны обратиться за консультацией к лечащему врачу при появлении таких симптомов,

как вялость, скованность, боли в суставах или при появлении затруднений при движении.

Липодистрофия

У пациентов, получавших антиретровирусную терапию, наблюдалось перераспределение/накопление жировой клетчатки, включая ожирение центрального типа, увеличение отложения жировой клетчатки в дорсоцервикальной области («горб буйвола»), уменьшение объема периферической жировой ткани, уменьшение подкожного жира в области лица, гипертрофию молочных желез и «кушингоидный внешний вид». Механизм развития и отдаленные последствия этих эффектов в настоящее время неизвестны, их причинно-следственная связь с применением тех или иных антиретровирусных препаратов не установлена.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, наблюдалось развитие синдрома восстановления иммунитета. У пациентов с тяжелой степенью иммунодефицита может возникать воспалительная реакция в ответ на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции, что может приводить к развитию серьезных клинических состояний или увеличению выраженности симптоматики. Такие реакции наблюдаются, как правило, в первые несколько недель или месяцев применения антиретровирусной терапии. Примерами могут служить *цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызываемая Pneumocystis jirovecii.* Любая симптоматика воспалительного характера требует соответствующей оценки и, при необходимости, начала лечения. Пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением специалистов, имеющих опыт лечения пациентов с ВИЧ-заболеваниями. *Аутоиммунные заболевания* (такие как болезнь Грейвса, синдром Вагнера, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Гранулоцитопения

Гранулоцитопения обычно ассоциируется с приемом зидовудина. Риск развития гранулоцитопении повышен у пациентов, получающих одновременно невирапин и зидовудин (особенно у пациентов, получающих зидовудин в высоких дозах и пациентов со сниженным резервом костного мозга). У таких пациентов необходим тщательный мониторинг гематологических показателей.

Другие предостережения

В случае применения невирапина 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 невирапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением невирапина невелика.

Сведений о способности невирапина уменьшать риск горизонтальной трансмиссии ВИЧ-1 другим лицам не имеется.

Несмотря на то, что установлена способность невирапина предотвращать трансмиссию ВИЧ-1 от матери ребенку (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).

Фармакокинетические исследования, проведенные у пациентов с нарушениями функции почек, находившихся на гемодиализе, показали, что вспомогательная терапия невирапином с добавлением дозы, составляющей 200 мг, после каждого сеанса диализа может помочь компенсировать влияние диализа на клиренс невирапина. Таким образом, у пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин изменений дозирования невирапина не требуется.

У женщин, принимающих невирапин, не следует использовать в качестве основного метода пероральные противозачаточные средства и другие гормональные методы, так как невирапин может снижать концентрации этих препаратов в плазме. Кроме того, в случае применения во время терапии невирапином пероральных противозачаточных 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 управлять транспортными средствами, механизмами

Специальные исследования способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

Тем не менее, пациентов следует информировать о возможном развитии нежелательных реакций в процессе лечения невирапином, таких как повышенная утомляемость. В случае развития повышенной утомляемости пациентам следует отказаться от таких потенциально опасных занятий, как вождение автомобиля и управление механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 или 100 таблеток в банку (флакон) полимерную для лекарственных средств.

По 60 или 100 таблеток в банку (флакон) для лекарственных средств из пластика.

Свободное пространство в банке (флаконе) заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку (флакон), 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25^0С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон/факс: (495) 995-35-08

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская