МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002912-170118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Невирапин-ТЛ

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

лекарственная форма, дозировка

ООО «Технология лекарств», Россия

АО «Р-Фарм», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

170118

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Регистрационный номер:	**Регистрационный номер:** ЛП-002912
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**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*	**Состав** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *Действующее вещество:* невирапин – 200,0 мг *Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат *Оболочка пленочная:* пленочное покрытие Опадрай II белый [поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, титана диоксид]

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Описание** Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.
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	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Невирапин – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). Невирапин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение активного центра этого фермента. Невирапин не конкурирует с матричными трифосфатами или нуклеозидтрифосфатами. Невирапин не ингибирует обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека 2-го типа (ВИЧ-2) и ДНК-полимеразы клеток эукариот (такие как ДНК-полимераза человека α, β, γ или δ). Невирапин не должен применяться в качестве монотерапии для лечения ВИЧ-инфекции или добавляться в качестве единственного препарата к режиму терапии, оказавшемуся неэффективным. Когда невирапин применяется в качестве монотерапии, быстро развивается устойчивость вируса, что характерно и для

Старая редакция	Новая редакция
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	всех других ННИОТ. При выборе новых антиретровирусных препаратов, которые предполагается применять в комбинации с невирапином, следует принимать во внимание данные о возможности развития перекрестной устойчивости. При отмене антиретровирусного режима терапии, содержащего невирапин, необходимо учитывать длительный период полувыведения этого препарата. Если одновременно прекращается применение антиретровирусных средств с более короткими, чем у невирапина, периодами полувыведения, то вследствие низкой концентрации невирапина, сохраняющейся в течение недели или более, может 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 % 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 ч после однократного приема одной таблетки 200 мг. После приема многократных доз C_{max} невирапина увеличивалась линейно в диапазоне доз от 200 до 400 мг/сут. В равновесном состоянии

Старая редакция	Новая редакция
гидроксилированных метаболитов. Окислительный метаболизм невирапина осуществляется, в основном, с помощью изоферментов цитохрома Р450 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 Р450, 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	C_{max} невирапина составляет 5,74 мкг/мл (5,00–7,44), минимальная концентрация (C_{min}) – 3,73 мкг/мл (3,20–5,08) при значении площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) 109,0 ч·мкг/мл (96,0–143,5), что соответствует равновесной концентрации 4,5±1,9 мкг/мл у пациентов, получающих 200 мг невирапина 2 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 крови при концентрации в плазме 1–10 мкг/мл. Концентрации невирапина в спинномозговой жидкости человека составляют 45 % (±5 %) от концентрации в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции, не связанной с белками плазмы крови. *Метаболизм и экскреция* В исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro* было показано, что невирапин подвергается интенсивной биотрансформации с участием

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 2 раза в день с последующим назначением 50 мг ^{14}C-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 % ^{14}C-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 %) ^{14}C-невирапина в моче (соответствует <3 % дозы) выводилась в неизмененном виде. Было показано, что невирапин является индуктором изоферментов цитохрома Р450. Фармакокинетика аутоиндукции невирапина при его пероральном приеме в виде однократной дозы с последующим 2–

Старая редакция	Новая редакция
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.	4-недельным приемом дозы 200–400 мг/сут. характеризуется увеличением его клиренса примерно в 1,5–2 раза. Аутоиндукция также приводит к соответствующему снижению в терминальной фазе периода полураспада невирапина в плазме от 45 ч (однократный прием) до примерно 25–30 ч после многократного приема препарата в дозах 200–400 мг/сут. *Почечная недостаточность* Почечная недостаточность (легкой – клиренс креатинина 50–80 мл/мин, средней – клиренс креатинина 30–50 мл/мин или тяжелой степени тяжести – 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). Исходя из данных фармакокинетических исследований, следует с осторожностью

Старая редакция	Новая редакция
После однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг среднее соотношение концентраций в грудном молоке и в плазме матерей составляла 60,5 % (25-122 %).	назначать невирапин пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс 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 и индекс массы тела не влияют на клиренс невирапина. Считается, что фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов с возрастом не меняется (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 2 раза в день (после начального 2-недельного вводного периода приема дозы 150 мг/м^2 ежедневно) обеспечивала средние геометрические значения C_{min} 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-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами,	**Показания к применению** • Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной

Старая редакция	Новая редакция
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.	терапии. • Для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку у женщин, которые не получают антиретровирусную терапию в период родов, невирапин показан и может применяться у матери в виде однократной дозы, принимаемой внутрь во время родов.
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	**Противопоказания** • Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. • Невирапин не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее в ходе терапии невирапином потребовалась его отмена вследствие выраженной сыпи, реакций гиперчувствительности или развития клинически выраженного гепатита, вызванного приемом препарата. • Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) или случаи исходного увеличения

Старая редакция	Новая редакция
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	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). Невирапин не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее отмечалось повышение активности АСТ или АЛТ до уровня, более чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы, или пациентам, у которых после повторного применения невирапина отмечалось возобновление нарушений функции печени. • Во время приема невирапина не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), вследствие риска снижения концентрации невирапина в плазме и уменьшения его клинического эффекта. • Невирапин 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). • Пациенты с редкими наследственными нарушениями (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-

Старая редакция	Новая редакция
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).	галактозная мальабсорбция) не должны принимать препарат Невирапин-ТЛ, так как в максимальной рекомендуемой суточной дозе препарата содержится 1041 мг лактозы. • Детский возраст до 16 лет, масса тела менее 50 кг или площадь поверхности тела менее 1,25 $м^2$.
С осторожностью Беременность, нарушения функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), одновременное применение с телапревиром, флуконазолом.	**С осторожностью** • Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести. • Одновременная терапия с телапревиром, рифабутином, варфарином, метадоном, лопинавиром/ритонавиром, кларитромицином, флуконазолом, итраконазолом, этинилэстрадиолом, индинавиром.
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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** У женщин, принимающих невирапин, не следует применять пероральные противозачаточные средства и другие гормональные методы в качестве единственного метода контрацепции, так как невирапин 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 невирапином необходим контроль терапевтического эффекта гормональной

Старая редакция	Новая редакция
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.	терапии. Установлены безопасность и эффективность невирапина, используемого в целях предотвращения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку, при применении одной таблетки 200 мг однократно матерью во время родов. Данные, полученные у беременных женщин во время I, II и III триместров беременности (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. Невирапин должен применяться во время беременности только в тех случаях, когда возможная польза для матери 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 ч), 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 200

Старая редакция	Новая редакция
	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 невирапин, должны прекратить грудное вскармливание. *Фертильность* В исследованиях по репродуктивной токсикологии на животных наблюдалось снижение фертильности у крыс.
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	**Способ применения и дозы** Внутрь. Невирапин 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. Невирапин 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 (рассчитанной по формуле Мостеллера)*

Старая редакция	Новая редакция
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.	*более 1,25 м^2* Рекомендуемая доза невирапина составляет 200 мг/сут. в течение первых 14 дней лечения (показано, что использование такого вводного периода уменьшает частоту появления сыпи) с последующим переходом на прием препарата в дозе 200 мг 2 раза в день в комбинации не менее чем с двумя дополнительными антиретровирусными средствами. Если пациент пропустил прием очередной дозы препарата и с момента пропуска прошло не более 8 ч, следует принять пропущенную дозу как можно скорее. Если с момента пропуска очередной дозы прошло более 8 ч, пациенту следует принять только следующую дозу в обычное время. Если в этот период развивается кожная сыпь, то следует немедленно обратиться к врачу за консультацией и не повышать дозу. *Дети до 16 лет с массой тела менее 50 кг или площадью поверхности тела (рассчитанной по формуле Мостеллера) менее 1,25 м^2* Рекомендуется использовать суспензию для перорального применения. Формула Мостеллера: ППТ (м^2)=√масса тела (кг)·рост (см)/3600, где ППТ – площадь поверхности тела. ***Общие рекомендации*** Пациентам, у которых в течение начального 14-дневного периода приема невирапина в дозе 200 мг/сут. появилась сыпь, не следует повышать дозу невирапина до исчезновения

Старая редакция	Новая редакция
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.	сыпи. Появление сыпи при приеме невирапина всегда требует пристального наблюдения. Режим дозирования 200 мг/сут. не следует продолжать более 28 дней, к этому моменту следует своевременно подобрать альтернативную терапию в связи с риском развития устойчивости на фоне применения недостаточных доз препарата. Пациенты, которые прервали прием препарата Невирапин-ТЛ более чем на 7 дней, должны начинать терапию снова с 2-недельного вводного периода по 200 мг 1 раз в день. ***Предупреждение передачи ВИЧ-1 от матери ребенку*** Для предупреждения вертикальной передачи ВИЧ-1-инфекции во время родов беременная женщина должна получить однократно одну таблетку невирапина (200 мг) как можно быстрее после начала родов. ***Особые группы пациентов*** *Пожилые пациенты* Специальные исследования применения препарата Невирапин-ТЛ 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 с более высоким клиренсом креатинина коррекции дозы не

Старая редакция	Новая редакция
	требуется. *Нарушение функции печени* Применение препарата Невирапин-ТЛ противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется, однако за такими пациентами необходимо тщательное наблюдение в целях регистрации нежелательных лекарственных реакций.
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	**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 такими системными симптомами, характеризующимися сыпью, как лихорадка, артралгия, миалгия и лимфаденопатия, а также вовлечение внутренних органов, а именно развитие

Старая редакция	Новая редакция
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;	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 невирапина, в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000). *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 – анафилактические реакции; 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); нечасто – желтуха; редко – фульминантный гепатит (возможен летальный исход). *Нарушения со стороны кожи и подкожных*

Старая редакция	Новая редакция
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	*тканей:* очень часто – сыпь; нечасто – синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (возможен летальный исход), ангионевротический отек, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто – артралгия, миалгия; редко – рабдомиолиз (у пациентов, у которых при приеме невирапина 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 (АЛТ, трансаминаз, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), 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

Старая редакция	Новая редакция
сообщения о случаях тяжелого гепатита, печеночной недостаточности и почечной недостаточности.	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 массы тела, 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 возникновения можно ожидать при использовании невирапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением невирапина невелика. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент назначения комбинированной антиретровирусной терапии могут

Старая редакция	Новая редакция
	возникнуть воспалительные реакции на не вызывающие симптомов или резидуальные условно-патогенные микроорганизмы. Также сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса), 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 подкожная жировая клетчатка* Наиболее частым клиническим признаком токсичности невирапина 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, получавших невирапин, могут развиться такие тяжелые и жизнеугрожающие реакции, как синдром

Старая редакция	Новая редакция
	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 невирапином, 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 АЛТ, АСТ, 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 тяжелых 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

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов, особенно в течение первых 18 недель лечения. *Применение в педиатрии* Данные по безопасности невирапина у детей получены в клинических исследованиях с участием 361 пациента, большинство из которых получали невирапин в комбинации с зидовудином (ZDV), или с диданозином (ddl), или с комбинацией ZDV + ddl. Наиболее часто отмечавшиеся в сообщениях нежелательные явления, связанные с невирапином, 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 *Симптомы.* Сообщалось о случаях передозировки невирапина (прием от 800 до 6000 мг в сутки в течение до 15 дней). У пациентов отмечались отеки, узловатая	**Передозировка** *Симптомы* Сообщалось о случаях передозировки невирапина (прием от 800 до 6000 мг/сут. в течение до 15 дней). У пациентов

Старая редакция	Новая редакция
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.	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})	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Невирапин является индуктором изоферментов цитохрома Р450 печени (CYP3A4, CYP2B6) и может приводить к снижению концентраций в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами CYP3A4 или CYP2B6. Поэтому если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью изофермента CYP3A4 или CYP2B6, начинается лечение невирапином, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата. Максимальная индукция наблюдается в течение 2–4 недель после начала терапии. При одновременном назначении с невирапином концентрации в плазме лекарственных препаратов, которые метаболизируются также посредством цитохрома Р450, могут снижаться.

Старая редакция

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

Новая редакция

Прием пищи, антацидов или лекарственных средств, в составе которых имеется щелочной буфер, не влияет на абсорбцию невирапина.

Данные о взаимодействии представлены в виде геометрического среднего значения с 90 % доверительным интервалом, независимо от времени получения этих данных.

Лекарственные средства	Взаимодействие	Рекомендации по назначению
Противоинфекционные		
Антиретровирусные		
НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)		
Диданозин 100–150 мг 2 раза в сутки	Диданозин AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) C_{min} диданозина НО C_{max} диданозина ↔ 0,98 (0,79–1,21)	Невирапин и диданозин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Эмтрицитабин	Эмтрицитабин не является ингибитором фермента CYP450	Невирапин и эмтрицитабин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Абакавир	Абакавир не угнетает изоформы цитохрома P450 в микросомах печени человека	Невирапин и абакавир могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Ламивудин 150 мг 2 раза в сутки	Изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина не происходит	Невирапин и ламивудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Ставудин 30/40 мг 2 раза в сутки	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89–1,03) Ставудин C_{min} НО Ставудин C_{max} ↔ 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 еже-	При одновременном назначении с невира-	Тенофовир и невирапин могут

Старая редакция	Новая редакция		
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 P450 (CYP3A), поэтому при одновременном применении с невирапином возможно снижение концентраций рилпивирина в плазме крови. Одновременное применение с невирапином не рекомендуется. *Ингибиторы протеазы*	дневно	пином уровни тенофовира в плазме остаются неизменными	быть назначены одновременно без коррекции дозы
	Зидовудин 100–200 мг 3 раза в сутки	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60–0,96) Зидовудин C_{min} НО Зидовудин C_{max} ↓ 0,70 (0,49–1,04) Невирапин: зидовудин не оказывает влияния на его фармакокинетику	Зидовудин и невирапин 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 C_{min} ↓ 0,68 (0,65–0,81) Эфавиренз C_{max} ↓ 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 протеазы)		
	Атазана-	Атазанавир/ритонавир	Одновременное

Старая редакция	Новая редакция		
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	вир/ритонавир 300/100 мг ежедневно 400/100 мг ежедневно	300/100 мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) Атазанавир/ритонавир C_{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) Атазанавир/ритонавир C_{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86) Атазанавир/ритонавир 400/100 мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) Атазанавир/ритонавир C_{min} ↓ 0,41 (0,27–0,60) Атазанавир/ритонавир C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (в сравнении с 300/100 мг без невирапина) Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) Невирапин C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Невирапин C_{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)	назначение атазанавира/ритонавира и невирапина не рекомендуется
	Дарунавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57) Дарунавир C_{min} ↑ 1,02 (0,79–1,32) Дарунавир C_{max} ↑ 1,40 (1,14–1,73) Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44) Невирапин C_{min} ↑ 1,47 (1,20–1,82) Невирапин C_{max} ↑ 1,18 (1,02–1,37)	Дарунавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы
	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) Ампренавир C_{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) Ампренавир C_{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89) Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) Невирапин C_{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) Невирапин C_{max} ↑ 1,25 (1,14–1,37)	Одновременное назначение фосампренавира и невирапина не рекомендуется, если фосампренавир назначается без ритонавира
	Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 раза в сутки	Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) Ампренавир C_{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96)	Фосампренавир/ритонавир и невирапин могут назначаться одно-

Старая редакция	Новая редакция		
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 %;		Ампренавир C_{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10) Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) Невирапин C_{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) Невирапин C_{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)	временно без коррекции дозы
	Лопинавир/ритонавир (капсулы) 400/100 мг 2 раза в сутки	Взрослые: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) Лопинавир C_{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74) Лопинавир C_{max} ↓ 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) 2 раза в сутки во время еды. При одновременном назначении с лопинавиром коррекции дозы невирапина не требуется
	Лопинавир/ритонавир (раствор для перорального приема) 300/75 мг/м^2 2 раза в сутки	Дети: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56–1,09) Лопинавир C_{min} ↓ 0,45 (0,25–0,82) Лопинавир C_{max} ↓ 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 2 раза в сутки, особенно если есть подозрения на снижение чувствительности к лопинавиру/ритонавиру
	Ритонавир 600 мг 2 раза в день	Ритонавир AUC ↔ 0,92 (0,79–1,07) Ритонавир C_{min} ↔ 0,93 (0,76–1,14) Ритонавир C_{max} ↔ 0,93 (0,78–1,07) Невирапин: одновременное назначение ритонавира не ведет к	Ритонавир и невирапин можно назначать одновременно без коррекции дозы

Старая редакция	Новая редакция		
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*		каким-либо клинически значимым изменениям уровней невирапина в плазме	
	Саквинавир/ритонавир	Имеющиеся ограниченные данные о применении мягких гелевых капсул саквинавира, усиленных ритонавиром, не свидетельствуют о каком-либо клинически значимом взаимодействии капсул саквинавира, усиленных ритонавиром, и невирапина	Саквинавир/ритонавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы
	Типранавир/ритонавир 500/200 мг 2 раза в сутки	Никаких специальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось Ограниченные данные, полученные в исследовании фазы IIa у пациентов, инфицированных ВИЧ, показали клинически незначимое 20 % снижение C_{min} 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 C_{min} НО Маравирок C_{max} ↔ 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/кобицист	Взаимодействие не изучалось. Кобицистат,	Одновременное назначение неви-

Старая редакция	Новая редакция		
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 P450, не ингибирует и не индуцирует CYP3A), клинически значимых фармакокинетических взаимодействий	ат	ингибитор цитохрома P450 3A, выраженно угнетает печеночные ферменты, а также другие пути метаболизма. Поэтому при одновременном назначении вероятно изменение уровней кобицистата и невирапина в плазме	рапина и комбинации элвитегравира и кобицистата не рекомендуется
	Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки	Нет доступных клинических данных. В связи с особенностями пути метаболизма ралтегравира никаких взаимодействий не ожидается	Ралтегравир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы
	Антибиотики		
	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76) Кларитромицин C_{min} ↓ 0,44 (0,30–0,64) Кларитромицин C_{max} ↓ 0,77 (0,69–0,86) Метаболит кларитромицина 14-OH AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73) Метаболит кларитромицина 14-OH C_{min} ↔ 0,0 (0,68–1,49) Метаболит кларитромицина 14-OH C_{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80) Невирапин AUC ↑ 1,26 Невирапин C_{min} ↑ 1,28 Невирапин C_{max} ↑ 1,24 По сравнению с имеющимися данными исторического контроля	Концентрации кларитромицина значительно снижались, концентрации метаболита 14-OH значительно повышались. Поскольку действие активного метаболита кларитромицина на *Mycobacterium avium intracellulare* 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 C_{min} ↔ 1,07 (0,84–1,37)	Никакого значимого влияния на фармакокинетические параметры

Старая редакция	Новая редакция		
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 P450 3A, 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.			
	Рифабутин C_{max} ↑ 1,28 (1,09–1,51) Метаболит 25-O-дезацетилрифабутин AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84) Метаболит 25-O-дезацетилрифабутин C_{min} ↑ 1,22 (0,86–1,74) Метаболит 25-O-дезацетилрифабутин C_{max} ↑ 1,29 (0,98–1,68) Сообщалось о клинически незначимом увеличении кажущегося клиренса невирапина (на 9 %) по сравнению с известными ранее данными	рифабутина и невирапина 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 600 мг ежедневно	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28) Рифампицин C_{min} НО Рифампицин C_{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Невирапин AUC ↓ 0,42 Невирапин C_{min} ↓ 0,32 Невирапин C_{max} ↓ 0,50 по сравнению с известными ранее данными контроля	Одновременное назначение рифампицина и невирапина не рекомендуется. Для лечения пациентов с туберкулезной инфекцией следует рассмотреть применение рифабутина вместо рифампицина
Противогрибковые препараты		
Флуконазол 200 мг ежедневно	Флуконазол AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) Флуконазол C_{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) Флуконазол C_{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99) Воздействие невирапина: ↑ 100 % по сравнению с ранее известными данными, когда назначался только один	Риск усиления действия невирапина. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением

Старая редакция	Новая редакция		
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-		невирапин	
	Итраконазол 200 мг ежедневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 Итраконазол C_{min} ↓ 0,13 Итраконазол C_{max} ↓ 0,62 Невирапин: существенного отличия 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 C_{min} НО Кетоконазол C_{max} ↓ 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 хронического гепатита В и С		
	Адефовир	Результаты исследований *in vitro* показали слабый антагонизм невирапина и адефовира. Это не было подтверждено клиническими исследованиями, и снижения эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на изоферменты цитохрома Р450, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов, выводится почками. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном назначении невирапина и адефовира	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 умень-	Одновременное назначение боцепревира и невирапина не рекомендуется

Старая редакция	Новая редакция		
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 P450), 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		шать воздействие. Остаточные концентрации боцепревира в плазме снижались при введении ННИОТ с путем метаболизма, как у невирапина. Клинический исход такого снижения остаточной концентрации боцепревира напрямую не изучался	
	Энтекавир	Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома P450 (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 CYP2B6. 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,	При одновременном назначении телапревира и невирапина следует проявлять осторожность и иметь в виду возможность коррекции дозы телапревира

Старая редакция	Новая редакция		
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-2a и альфа-2b*: не выявлено влияния интерферонов на активность изоферментов CYP2B6, CYP3A4. Поэтому клинически значимого взаимодействия между пегилированными интерферонами альфа-2a 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		которые индуцируют CYP3A и/или Р-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	
	Телбивудин	Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома Р450 (CYP450). 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	Никакого значимого влияния на параметры фармакокинетики циметидина не наблюдалось Невирапин C_{min} ↑ 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		
	Депо-медроксипрогестерона ацетат	ДМПА AUC ↔ ДМПА C_{min} ↔ ДМПА C_{max} ↔ Невирапин AUC ↑ 1,20	При одновременном назначении невирапин не влияет на подав-

Старая редакция	Новая редакция		
значимого взаимодействия между циметидином и невирапином не выявлено. При одновременном применении невирапина с циметидином коррекция режима дозирования не требуется.	(ДМПА) 150 мг каждые 3 месяца	Невирапин C_{max} ↑ 1,20	ление овуляции, вызываемое ДМПА. ДМПА и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы
Антикоагулянты	Этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,035 мг	ЭЭ AUC ↓ 0,80 (0,67–0,97) ЭЭ C_{min} НО ЭЭ C_{max} ↔ 0,94 (0,79–1,12)	Оральные гормональные контрацептивы не должны использоваться как единственный метод контрацепции у женщин, принимающих невирапин. Безопасность и эффективность допустимых доз гормональных контрацептивов (оральных или других форм применения), помимо ДМПА, установлены не были
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.	Норэтиндрон (НЭТ) 1,0 мг/сут.	НЭТ AUC ↓ 0,81 (0,70–0,93) НЭТ C_{min} НО НЭТ C_{max} ↓ 0,84 (0,73–0,97)	
Индукторы ферментов системы цитохрома Р450	*Анальгетики/опиоиды*		
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	Метадон, индивидуальное дозирование	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) Метадон C_{min} НО Метадон C_{max} ↓ 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
	Растительные препараты		
	Зверобой продырявленный	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 неви-

Старая редакция	Новая редакция
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.	рапина 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 Невирапин-ТЛ. После прекращения приема препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя, индуцирующий эффект может сохраняться в течение как минимум 2 недель
	Примечание. НО – не определялось; ↑ – повышенный; ↓ – сниженный; ↔ – нет взаимодействия.

Старая редакция	Новая редакция
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 Р450* *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-ОН 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-	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	**Особые указания** Первые 18 недель терапии невирапином являются критическими и требуют тщательного наблюдения за пациентами для выявления возможных тяжелых и угрожающих жизни кожных реакций (включая синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), а также серьезной печеночной/почечной недостаточности. Наибольший риск развития реакций со стороны печени и кожи приходится на первые 6 недель терапии. Также следует помнить, что невирапин не предотвращает передачу ВИЧ-1. Клинические биохимические тесты, включая функциональные печеночные пробы, следует проводить до начала терапии препаратом Невирапин-ТЛ и через определенные промежутки времени во время терапии – каждые 2 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 уровень АСТ или АЛТ превышает

Старая редакция	Новая редакция
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	верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза до или во время лечения, печеночные пробы следует контролировать чаще при регулярных визитах. Невирапин нельзя назначать пациентам с повышением АСТ или АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы до стабилизации исходных значений АСТ или АЛТ на уровне ниже пятикратного превышения верхней границы нормы. ***Заболевания печени*** Невирапин не должен применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). Все пациенты, а особенно с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, должны находиться под тщательным контролем для своевременного выявления токсических реакций, так как риск появления каких-либо реакций со стороны печени сохраняется и по прошествии первых 18 недель терапии, поэтому мониторинг следует продолжать с частыми интервалами. Пациенты с хроническим гепатитом В или 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 приме-

Старая редакция	Новая редакция
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,	нению 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 проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов. Принадлежность к женскому полу и/или повышение количества $CD4^+$-клеток (более 250 в 1 $мм^3$ у взрослых женщин и более 400 в 1 $мм^3$ у взрослых мужчин) в начале терапии невирапином 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 невирапином. Вследствие возможного развития тяжелых и жизнеугрожающих гепатотоксических реакций терапию невирапином не следует начинать у взрослых женщин с количеством $CD4^+$-клеток 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

Старая редакция	Новая редакция
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	использованием невирапина, 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*** Невирапин 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. Невирапин 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 препа-

Старая редакция	Новая редакция
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	рата Невирапин-ТЛ 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 6 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/сут. не следует повышать до 2 раз в день до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата 1 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 невирапина, наблюдался рабдомиолиз. Показано, что одновременное применение преднизона (40 мг/сут. в течение первых 14 дней приема невирапина) не уменьшает частоту возникновения сыпи, а, напротив, может увеличивать частоту дерматологических реакций в течение первых 6 недель терапии. К числу факторов риска развития серьезных кожных реакций относится нарушение рекомендации о применении препарата в дозе 200 мг/сут. в течение вводного начального

Старая редакция	Новая редакция
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	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 невирапина, так и в случае терапии, не содержащей невирапин. ***Гранулоцитопения*** Пациенты, получающие невирапин 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 Невирапин-ТЛ. Пациентам, у которых отмечаются признаки или 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 Невирапин-ТЛ с целью постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, в том числе о развитии пече-

Старая редакция	Новая редакция
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	ночной 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 ГГТ описывается часто и не является безусловным противопоказанием для применения препарата Невирапин-ТЛ. 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 или симптомам гепатита, как анорексия, тошнота, желтуха, билирубинемия, обесцвечивание кала, гепатомега-

Старая редакция	Новая редакция
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	лия или болезненность печени. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской консультацией в таких случаях. В случае повышения активности ферментов АСТ или 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. Невирапин 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, невирапин 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 Невирапин-ТЛ может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае исходя из клинической необходимости. Повторное назначение препарата Невирапин-ТЛ долж-

Старая редакция	Новая редакция
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	но осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной настороженности в начальной дозе 200 мг/сут. (в течение 14 дней) с последующим ее повышением до 400 мг/сут. Если нарушения функции печени возобновляются, невирапин 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 ГГТ), невирапин должен отменяться окончательно. Невирапин не должен назначаться повторно тем пациентам, у которых потребовалась его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином. ***Масса тела 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 повышение 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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), 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. Невирапин не рекомендуется применять с эфавирензом, рифампицином, кетоконазолом, делавирдином, этравирином, рилпиви-

Старая редакция	Новая редакция
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,*	рином, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепревиром, а также с фосампренавиром, саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира). Невирапин не следует использовать в качестве единственного препарата (монотерапия) для лечения ВИЧ-1-инфекции в связи с возможностью развития резистентности. Следует помнить, что невирапин не предотвращает передачу ВИЧ-1 здоровым людям через кровь и при незащищенном половом контакте.

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	**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 препаратом Невирапин-ТЛ возможны нежелательные реакции, такие

Старая редакция	Новая редакция
невирапином, таких как повышенная утомляемость. В случае развития повышенной утомляемости пациентам следует отказаться от таких потенциально опасных занятий, как вождение автомобиля и управление механизмами.	как утомляемость и головная боль. Поэтому во время вождения автомобиля или управления механизмами следует рекомендовать соблюдать осторожность. Если пациент ощущает утомление или жалуется на головную боль, то таких потенциально опасных видов деятельности, как вождение автотранспорта или управление механизмами, следует избегать.
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.	**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 полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств. Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком. Каждую банку, 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 25^0C. Хранить в недоступном для детей месте.	**Условия хранения** В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока	**Срок годности** 2 года. Не применять по истечении срока

Старая редакция	Новая редакция
годности.	годности.
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	**Владелец регистрационного удостоверения** ООО «Технология лекарств», Россия **Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей** **При производстве на площадке ООО «Технология лекарств»** ООО «Технология лекарств», Россия 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1 Телефон: +7 (495) 225-62-00 Факс: +7 (495) 225-62-65 E-mail: info@drugsformulation.ru **При производстве на площадке АО «Р-Фарм»** АО «Р-Фарм», Россия 150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20 E-mail: info@rpharm.ru

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