

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Невирпин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Невирпин, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: невирапин

Невирпин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг невирапина.

Невирпин, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг невирапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Невирпин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Невирпин, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку, у женщин, которые не получают антиретровирусную терапию в период родов, невирапин показан и может применяться у матери в качестве монотерапии, в виде однократной дозы, принимаемой внутрь во время родов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Невирапин должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ инфекции.

Режим дозирования

Лечение ВИЧ-инфекции:

Взрослые и дети от 16 лет с массой тела более 50 кг или с площадью поверхности тела (ППТ по 2 формуле Мостеллера) более 1,25 м².

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

Пропуск приема препарата

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

Общие рекомендации:

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

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

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

Предупреждение передачи ВИЧ-1 от матери ребенку:

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Специальные исследования применения невирапина пациентами старше 65 лет не проводились.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушением функции почек, требующим проведения гемодиализа (клиренс креатинина < 20 мл/мин), рекомендуется дополнительный прием 200 мг препарата после

каждой процедуры гемодиализа. Пациентам, клиренс креатинина у которых более 20 мл/мин, не требуется коррекции дозы невирапина.

Нарушения функции печени

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

Дети

Дети до 16-ти лет с массой тела менее 50 кг или площадью поверхности тела менее 1,25 м² (ППТ по формуле Мостеллера) рекомендуется использовать суспензию для перорального применения.

Формула Mosteller: ППТ (м²) =
$$\sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{масса тела (кг)}}{3600}}$$

Способ применения

Внутрь. 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к невирапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 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, этравирин, рилпивирин, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепревиром; а также с фосампренавиром, саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира).
- Детский возраст до 16 лет или вес менее 50 кг, или площадь поверхности тела менее 1,25 квадратного метра.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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) и 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 невирапином и через определенные промежутки времени во время терапии - каждые две недели в течение первых 2 месяцев терапии, на третий месяц терапии и затем регулярно. Контроль печеночных проб следует проводить, если у пациента имеются симптомы или признаки гепатита и/или гиперчувствительности.

Если активность ферментов АСТ или АЛТ выше более чем в 2,5 раза по сравнению с

верхней границей нормы до начала или в процессе лечения, показатели функции печени должны контролироваться чаще во время регулярных обследований. Невирапин нельзя назначать пациентам с повышением активности АСТ или АЛТ в более чем 5 раз от верхней границы нормы до стабилизации исходных значений АСТ или АЛТ до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы.

Заболевания печени:

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

Все пациенты, а особенно с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести должны находиться под тщательным контролем для своевременного выявления токсических реакций, т.к. риск появления каких-либо реакций со стороны печени сохраняется и 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 применению этих препаратов. У пациентов с изначально имеющимся нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких больных.

Принадлежность к женскому полу и/или повышение количества CD4 клеток ($>250/\text{мм}^3$ у взрослых женщин и $400/\text{мм}^3$ 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 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, сопровождавшейся 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 реакции гиперчувствительности, характеризующихся сыпью и общими симптомами поражения внутренних органов, такими как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и нарушение функции почек, а также в случае других изменений внутренних органов.

Пациентов необходимо информировать, что основным проявлением токсичности препарата невирапин является сыпь. Должен использоваться вводный начальный период лечения, так как установлено, что это уменьшает частоту сыпи. В большинстве случаев сыпь, связанная с приемом препарата, возникает в первые шесть недель терапии, поэтому именно в течение этого периода необходимо тщательное наблюдение пациентов в отношении дерматологических реакций. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае развития какой-либо сыпи во время начального вводного периода лечения, дозу препарата не следует повышать до двух раз в день до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней, к этому моменту времени следует разработать другой режим. В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием невирапина, наблюдался рабдомиолиз.

Показано, что одновременное применение преднизолона (40 мг/день, в течение первых 14 дней приема невирапина) не уменьшает частоту возникновения сыпи, а, напротив, может увеличивать частоту дерматологических реакций в течение первых 6 недель терапии. К числу факторов риска развития серьезных кожных реакций относится нарушение рекомендаций о применении препарата в дозе 200 мг в день в течение вводного начального периода лечения. Риск развития более серьезных исходов дерматологических реакций возрастает в случае промедления с обращением за медицинской консультацией после начала симптомов. Риск развития сыпи у женщин выше, чем у мужчин, как в случае применения 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. 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 с целью постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, в т.ч. о развитии печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.

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

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

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

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, гепатомегалия 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 может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинической необходимости. Повторное назначение препарата невирапин должно осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной настороженности, в начальной дозе 200 мг/день (в течение 14 дней), с последующим ее повышением до 400 мг/день. Если нарушения функции печени возобновляются, невирапин должен быть окончательно отменен.

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

Вес и метаболические параметры: на фоне проводимой антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентрации глюкозы и липидов в крови. Данные изменения частично могут быть связаны с самим заболеванием и образом жизни. В некоторых случаях доказано влияние проводимой терапии на 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 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, этравирин, рилпивирином, элвитегравиром (совместно с кобициклатом), 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.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Невирпин содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 200 мг, то есть, по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Невирапин является индуктором изоферментов цитохрома Р450 печени (СYP3A, СYP2B) и может приводить к снижению концентраций в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами СYP3A или СYP2B. Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью изофермента СYP3A или СYP2B, 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.

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

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

Лекарственные средства	Взаимодействия	Рекомендации по назначению
Противоинфекционные		
Антиретровирусные препараты		
НИОТ (Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы)		
Диданозин 100–150 мг 2 р/день	Диданозин AUC ↔ 1,08 (0,92–1,27) C _{min} диданозина не определима (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 CYP 450 у человека.	Невирапин и эмтрицитабин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Абакавир	Абакавир не угнетает изоформы цитохрома Р 450 в микросомах печени человека.	Невирапин и абакавир могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ламивудин 150 мг 2 р/день	Изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина не происходит.	Невирапин и ламивудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ставудин 30/40 мг 2 р/день	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89–1,03) C _{min} ставудина, НО C _{max} ставудина ↔ 0,94 (0,86–1,03) Невирапин: в сравнении с ретроспективными данными контроля уровня остаются неизменными.	Невирапин и ставудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Тенофовир 300 мг ежедневно	При одновременном назначении с невирапином уровни тенофовира в плазме	Невирапин и тенофовир могут быть назначены одновременно без коррекции

	остаются неизменными.	дозы.
Зидовудин 100–200 мг 3 р/день	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) C_{min} зидовудина, НО C_{max} зидовудина ↓ 0,70 (0,49–1,04) Невирапин: зидовудин не оказывает влияния на его фармакокинетику	Невирапин и зидовудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы. На фоне приема зидовудина часто развивается гранулоцитопения, поэтому у таких пациентов следует проводить тщательный контроль гематологических показателей.
ННИОТ (Ненуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы)		
Эфавиренз 600 мг ежедневно	Эфавиренз AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) C_{min} эфавиренза ↓ 0,68 (0,65–0,81) C_{max} эфавиренза ↓ 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 вызвать значительное снижение в плазме концентраций этравирина и потерю его терапевтического эффекта.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
ИП (Ингибиторы протеаз)		
Атазанавир/ритонавир 300/100 мг ежедневно 400/100 мг ежедневно	Атазанавир/ритонавир 300/100 мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,58 (0,48–0,71) C_{min} ↓ 0,28 (0,20–0,40) C_{max} ↓ 0,72 (0,60–0,86)	Одновременное назначение атазанавира/ритонавира и невирапина не рекомендуется.

	Атазанавир/ритонавир 400/100 мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,81 (0,65–1,02) C _{min} ↓ 0,41 (0,27–0,60) C _{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (в сравнении с 300/100 мг без невирапина) Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17–1,34) C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) C _{max} ↑ 1,17 (1,09–1,25)	
Дарунавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/день	Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97–1,57) C _{min} ↔ 1,02 (0,79–1,32) C _{max} ↑ 1,40 (1,14–1,73) Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12–1,44) C _{min} ↑ 1,47 (1,20–1,82) C _{max} ↑ 1,18 (1,02–1,37)	Дарунавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Фосампренавир 1,400 мг 2 р/день	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55–0,80) C _{min} ↓ 0,65 (0,49–0,85) C _{max} ↓ 0,75 (0,63–0,89) Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19–1,40) C _{min} ↑ 1,34 (1,21–1,49) 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 р/день	Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77–1,03) C _{min} ↓ 0,81 (0,69–0,96) C _{max} ↔ 0,97 (0,85–1,10) Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05–1,24) C _{min} ↑ 1,22 (1,10–1,35) C _{max} ↑ 1,13 (1,03–1,24)	Фосампренавир/ритонавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Лопинавир/ритонавир (капсулы) 400/100 мг 2 р/день	Взрослые: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53–0,98) C _{min} ↓ 0,54 (0,28–0,74)	При одновременном назначении с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира

	$C_{\max} \downarrow 0,81$ (0,62–0,95) до 533/133 мг (4 капсулы)	или 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг каждая) два раза в день во время еды. При одновременном назначении с лопинавиром коррекции дозы невирапина не требуется.
Лопинавир/ритонавир (раствор для перорального приема) 300/75 мг/м ² 2 р/день	Дети: Лопинавир $AUC \downarrow 0,78$ (0,56–1,09) $C_{\min} \downarrow 0,45$ (0,25–0,82) $C_{\max} \downarrow 0,86$ (0,64–1,16)	При одновременном применении с невирапином у детей следует решить вопрос об увеличении дозы лопинавира/ритонавира до 300/75 мг/м ² два раза в день, особенно если есть подозрения на снижение чувствительности к лопинавиру/ритонавиру.
Ритонавир 600 мг 2 р/день	Ритонавир $AUC \leftrightarrow 0,92$ (0,79–1,07) $C_{\min} \leftrightarrow 0,93$ (0,76–1,14) $C_{\max} \leftrightarrow 0,93$ (0,78–1,07) Невирапин: одновременное назначение ритонавира не ведет к каким-либо клинически значимым изменениям уровней невирапина в плазме.	Невирапин и ритонавир можно назначать одновременно без коррекции дозы.
Саквинавир/ритонавир	Имеющиеся ограниченные данные о применении мягких гелевых капсул саквинавира, усиленных ритонавиром, не свидетельствует о каком-либо клинически значимом взаимодействии саквинавира, усиленного ритонавиром, и невирапина.	Саквинавир/ритонавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Типранавир/ритонавир 500/200 мг 2 р/день	Никаких специальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось. Ограниченные	Типранавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

	данные, полученные в исследовании фазы IIa у пациентов, инфицированных ВИЧ, показали клинически не значимое 20% снижение C _{min} типранавира.	
Ингибиторы слияния/проникновения		
Энфувиртид	В связи с особенностями путей метаболизма никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и невирапином не ожидается.	Энфувиртид и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Маравирок 300 мг ежедневно	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6–1,55) C _{min} , НО 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 быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы интегразы		
Элвитегравир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Кобицистат, ингибитор цитохрома P450 3A, выражено угнетает печеночные ферменты, а также другие пути метаболизма. Поэтому при одновременном назначении вероятно изменение уровней в плазме кобицистата и невирапина.	Одновременное назначение невирапина и комбинации элвитегравира и кобицистата не рекомендуется.
Ралтегравир 400 мг 2 р/день	Нет доступных клинических данных. В связи с особенностями путей метаболизма ралтегравира никаких взаимодействий не ожидается.	Ралтегравир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

Антибиотики		
Кларитромицин 500 мг 2 р/день	Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62–0,76) C_{min} ↓ 0,44 (0,30–0,64) C_{max} ↓ 0,77 (0,69–0,86) Метаболит кларитромицина 14-ОН AUC ↑ 1,42 (1,16–1,73) C_{min} ↔ 0 (0,68–1,49) C_{max} ↑ 1,47 (1,21–1,80) Невирапин AUC ↑ 1,26 C_{min} ↑ 1,28 C_{max} ↑ 1,24 По сравнению с имеющимися данными исторического контроля.	Концентрации кларитромицина значительно снижались, концентрации метаболита 14-ОН значительно повышались. Поскольку действие активного метаболита кларитромицина на <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> было снижено, общая активность в отношении патогенов может изменяться. Следует рассмотреть применение альтернативных препаратов, таких как азитромицин. Рекомендуются проводить тщательный контроль изменений со стороны печени.
Рифабутин 150 или 300 мг ежедневно	Рифабутин AUC 1,17 (0,98–1,40) C_{min} ↔ 1,07 (0,84–1,37) C_{max} ↑ 1,28 (1,09–1,51) Метаболит 25-О-дезацетилрифамбутин AUC ↑ 1,24 (0,84–1,84) C_{min} ↑ 1,22 (0,86–1,74) C_{max} ↑ 1,29 (0,98–1,68) Сообщалось о клинически незначимом увеличении кажущегося клиренса невирапина (на 9%) по сравнению с известными ранее данными.	Никакого значимого влияния на фармакокинетические параметры рифабутин 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 рифабутин, что может привести к повышению риска развития токсических эффектов рифабутин. Поэтому при одновременном назначении следует проявлять осторожность.
Рифампицин 600 мг ежедневно	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96–1,28)	Одновременное назначение рифампицина и невирапина

	C_{min}, НО C_{max} ↔ 1,06 (0,91–1,22) Невирапин AUC ↓ 0,42 C_{min} ↓ 0,32 C_{max} ↓ 0,50 по сравнению с известными ранее данными контроля.	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) C_{min} ↔ 0,93 (0,86–1,01) C_{max} ↔ 0,92 (0,85–0,99) Невирапин: воздействие: ↑100% по сравнению с ранее известными данными, когда назначался только один невирапин.	Риск усиления действия невирапина. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.
Итраконазол 200 мг ежедневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 C_{min} ↓ 0,13 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) C_{min}, НО 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 хронических гепатитов В и С		
Адефовир	Результаты <i>in vitro</i> исследований показали слабый антагонизм	Адефовир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции

	невирапина и адефовира. Это дозы. не было подтверждено клиническими исследованиями, и снижения эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на обычные изоформы CYP, которые, как известно, участвуют в метаболизме лекарственных средств у человека, и выводится почками. Клинически значимого лекарственного взаимодействия не ожидается	
Боцепревир	Боцепревир частично метаболизируется ферментом CYP3A4/5. Одновременное назначение с препаратами, которые активируют или угнетают изофермент CYP3A4/5, может увеличивать или уменьшать воздействие. Остаточные концентрации в плазме боцепревира снижались при введении ННИОТ с аналогичным путем метаболизма, как у невирапина. Клинический исход такого снижения остаточной концентрации боцепревира напрямую не изучался	Одновременное назначение боцепревира и невирапина не рекомендуется.
Энтекавир	Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома P450. В связи с особенностями путей метаболизма энтекавира никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается	Энтекавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

Интерфероны (пегилированные интерфероны альфа 2a и альфа 2b)	Интерфероны не оказывают известных эффектов на СУР3А4 или 2В6. Никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается	Интерфероны и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Рибавирин	Рибавирин не угнетает цитохром Р450. В исследованиях токсичности рибавирин не вызывал индукцию печеночных ферментов. Никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается	Рибавирин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Телапревир	Телапревир метаболизируется в печени ферментом СУР3А и является субстратом Р-гликопротеина. В данном метаболизме могут участвовать и другие ферменты. Одновременное назначение теллапревира и лекарственных препаратов, которые индуцируют СУР3А и/или Р-гликопротеин может снижать концентрации в плазме теллапревира. Никаких исследований взаимодействия теллапревира и невирапина не проводилось, однако, исследования взаимодействия ННИОТ с аналогичным невирапину путем метаболизма показали снижение уровня обоих препаратов	При одновременном назначении теллапревира и невирапина следует проявлять осторожность и иметь в виду возможность коррекции дозы теллапревира.
Телбивудин	Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома Р450. В связи особенностями путей метаболизма	Телбивудин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

	телбивудина клинически взаимодействий ожидается	никаких значимых не
Антациды		
Циметидин	Циметидин: никакого значимого влияния на параметры фармакокинетики циметидина не наблюдалось. Невирапин $C_{min} \uparrow 1,07$	Циметидин и невирапин могут быть назначены 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		
Депото медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)	ДМПА $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Невирапин $AUC \uparrow 1,20$ $C_{max} \uparrow 1,20$	При одновременном назначении невирапин не влияет на подавление овуляции, вызываемое ДМПА. ДМПА и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,035 мг	ЭЭ $AUC \downarrow 0,80 (0,67-0,97)$ $C_{min} NO$ $C_{max} \leftrightarrow 0,94 (0,79-1,12)$	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
Норэтиндрон (НЭТ) 1,0 мг в сутки	НЭТ $AUC \downarrow 0,81 (0,70-0,93)$ $C_{min} NO$ $C_{max} \downarrow 0,84 (0,73-0,97)$	

		были.
Анальгетики/опиоиды		
Метадон, индивидуальное дозирование	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31–0,51) C _{min} , НО C _{max} ↓ 0,58 (0,50–0,67)	Пациенты, принимающие метадон, перед терапией невирапином должны находиться под контролем для выявления синдрома отмены, а доза метадона должна корректироваться соответствующим образом.
Препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	При одновременном применении растительного препарата зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>) уровни невирапина в сыворотке могут снижаться	Нельзя одновременно назначать растительные препараты зверобоя и невирапин. Если пациент уже принимает эти препараты, следует проверить концентрацию невирапина и, если возможно, уровень вирусной нагрузки, и прекратить применение препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя. После их отмены концентрация невирапина может повышаться. Может потребоваться изменение дозы невирапина. После прекращения приема препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя, индуцирующий эффект может сохраняться в течение, как минимум, 2 недель.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 терапии.

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

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

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

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

Беременность

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

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять автомобилем и движущимися механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также характер нежелательных реакций невирапина.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

Первые 18 недель терапии являются критическими и требуют тщательного наблюдения.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведена частота развития побочных явлений, связанных с приемом невирапина, в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – гранулоцитопения;

нечасто – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

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

нечасто – анафилактическая реакция;

редко – эозинофилия и системные проявления.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения:

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

нечасто – желтуха;

редко – фульминантный гепатит (возможен летальный исход).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – сыпь (12,5%);

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – артралгия, миалгия;

редко – рабдомиолиз (у пациентов, у которых при приеме невирапина наблюдались реакции со стороны кожи и печени).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – лихорадка, утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – повышение активности функциональных проб печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, трансаминаз; гамма-глутамилтрансферазы, печеночных ферментов; гипертрансаминаземия);

нечасто – гипофосфатемия, повышение артериального давления.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

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

Показатели метаболизма:

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

В случае применения невирапина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами сообщалось о развитии таких нежелательных реакций, как панкреатит, периферическая нейропатия и тромбоцитопения. Эти явления часто ассоциируются с

другими антиретровирусными препаратами. Их возникновение можно ожидать при использовании невирапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением невирапина невелика.

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

Кожа и подкожно-жировая клетчатка:

Наиболее частым клиническим признаком токсичности 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, получающих невирапин, могут развиваться такие тяжелые и жизнеугрожающие реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось также и о смертельных исходах синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями. Наибольший риск развития тяжелых дерматологических реакций существует в первые 6 недель терапии 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 аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина и щелочной фосфатазы. Наиболее часто встречалось бессимптомное

повышение концентрации ГГТ. Сообщалось об отдельных случаях развития желтухи и случаях развития тяжелой и жизнеугрожающей гепатотоксичности, включая фульминантный гепатит с летальным исходом. Наилучшим предиктором тяжелых осложнений со стороны печени является повышение концентрации биохимических показателей функции печени. Рекомендуются строгий контроль показателей функции печени через короткие интервалы времени, в зависимости от клинического состояния пациентов, особенно в течение первых 18 недель лечения.

Применение в педиатрии:

Данные по безопасности невирапина у детей получены в клинических исследованиях с участием 361 пациента, большинство из которых получали невирапин в комбинации с зидовудином или диданозином, или с зидовудином и диданозином. Наиболее часто сообщавшиеся 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-14-62

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфического антидота при передозировке невирапином нет. Отмена препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AG01

Механизм действия

Противовирусный препарат, неконкурентный нуклеозидный 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 человеческих альфа-, бета-, гамма- или дельта-ДНК-полимераз. В комбинации с другими антиретровирусными ЛС уменьшает вирусную нагрузку и увеличивает количество CD4+-клеток. При монотерапии быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусов. *In vitro* отмечается перекрестная резистентность с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Невирапин хорошо (>90%) всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность таблеток невирапина после однократного приема в дозе 50 мг составила $93 \pm 9\%$ (средняя величина $\pm$ SD). Максимальная концентрация (C_{max}) невирапина в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг достигалась через 4 часа и составила $2 \pm 0,4$ 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 $4,5 \pm 1,9$ мкг/мл (17 ± 7 мкмоль).

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

Распределение

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 концентрация в плазме варьирует от 1 до 10 мкг/мл. Концентрация невирапина в спинномозговой жидкости у человека составляет 45% ($\pm 5\%$) от концентрации в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции препарата, не связанной с белками плазмы.

Биотрансформация

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

Таким образом, основной путь биотрансформации и выведения невирапина у человека состоит в метаболизме с участием цитохрома P450, конъюгации с глюкуронидами и экскреции метаболитов, связанных с глюкуронидами, через почки. Только небольшая доля (<5%) радиоактивности в моче (соответствовавшая <3% от общей дозы) была связана с неизмененным соединением, то есть, почечная экскреция играет небольшую роль в выведении невирапина.

Показано, что невирапин является индуктором ферментов системы цитохрома P450 в печени. В результате аутоиндукции метаболизма снижается терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) невирапина из плазмы: примерно с 45 часов (при однократном приеме) до около 25–30 часов (при многократном приеме препарата в дозах 200–400 мг в сутки).

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

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

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема невирапина у пациентов с небольшой ($50 < \text{клиренс креатинина} < 80$ мл/мин), умеренной ($30 < \text{клиренс креатинина} < 50$ мл/мин) или значительной дисфункции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), 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 (небольшая, умеренная или значительная) 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 гидроксированных метаболитов невирапина в плазме. Вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг, могла бы компенсировать влияние диализа на клиренс препарата. С другой стороны, пациенты, клиренс креатинина у которых составляет > 20 мл/мин, не требуют подбора доз невирапина.

Нарушение функции почек

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 умеренной недостаточностью функции печени не требуется индивидуального подбора дозы препарата.

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

Беременные женщины

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 составило $0,84 \pm 0,19$ ($n = 36$; диапазон 0,37–1,22).

Матери, кормящие грудью

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Коповидон

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300)

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят)

Натрия лаурилсульфат

Просолв

Пленочная оболочка

Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)

Полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000)

Титана диоксид

Тальк

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

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

По 30, 60, 100 или 500 таблеток (для стационаров) в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую

упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Интернет-сайт: www.pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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