

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**НЕВИРАПИН**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Невирапин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** невирапин

**Лекарственная форма:** суспензия для приема внутрь

**Состав:**

1 мл препарата содержит:

*Действующее вещество:* невирапина гемигидрат – 10,35 мг, в пересчете на невирапин безводный 10,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* карбомер 934Р – 2,10 мг; полисорбат-80 – 0,50 мг; сорбитол жидкий некристаллизующийся 70 % – 231,30 мг; сахароза – 150,00 мг; метилпарагидроксибензоат – 1,80 мг; пропилпарагидроксибензоат – 0,24 мг; натрия гидроксида раствор 20 % – 0,35 мг; вода очищенная – до 1,00 мл.

**Описание:** однородная суспензия белого или почти белого цвета. Допускается расслоение суспензии, которая легко ресуспендируется при взбалтывании.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное [ВИЧ] средство

**Код АТХ:** J05AG01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1). Невирапин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение активного центра этого фермента. Невирапин не конкурирует с матричными трифосфатами или нуклеозидтрифосфатами. Невирапин не оказывает значимого ингибирующего эффекта на обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот (таких как ДНК-полимеразы человека  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

или δ).

Невиррапин не должен применяться в качестве монотерапии для лечения ВИЧ-инфекции или добавляться в качестве единственного препарата к режиму терапии, оказавшемуся неэффективным. Когда невиррапин применяется в качестве монотерапии, быстро развивается устойчивость вируса, что характерно и для всех других ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

При выборе новых антиретровирусных препаратов, которые предполагается использовать в комбинации с невиррапином, следует принимать во внимание данные о возможности развития перекрестной устойчивости.

В случае отмены антиретровирусного режима терапии, содержащего невиррапин, необходимо иметь в виду длительный период полувыведения этого препарата. Если одновременно прекращается применение антиретровирусных средств с более короткими, чем у невиррапина, периодами полувыведения, то вследствие низкой концентрации невиррапина, сохраняющейся в течение недели или более, может развиваться устойчивость к ВИЧ.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

#### *Взрослые*

Невиррапин хорошо (>90%) всасывается после приема внутрь как у здоровых добровольцев, так и у взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией. Абсолютная биодоступность после применения однократной дозы 50 мг невиррапина составляет  $93 \pm 9\%$  для таблеток и  $91 \pm 8\%$  для раствора для приема внутрь. Максимальная концентрация невиррапина ( $C_{max}$ ) в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг достигалась через 4 часа и составляла  $2 \pm 0,4$  мкг/мл (7,5 мкМ). После многократного приема  $C_{max}$  невиррапина увеличивалась линейно в диапазоне доз от 200 до 400 мг/день. В равновесном состоянии  $C_{max}$  составляет 5,74 мкг/мл,  $C_{min}$  составляет 3,73 мкг/мл при  $AUC - 109$  ч\*мкг/мл, что соответствует равновесной концентрации  $4,5 \pm 1,9$  мкг/мл у пациентов, получающих 200 мг невиррапина два раза в день.

#### *Распределение*

Невиррапин обладает высокой липофильностью и практически не ионизируется при физиологическом значении pH. После внутривенного введения здоровым взрослым добровольцам равновесный объем распределения невиррапина ( $V_{dss}$ ) составлял  $1,21 \pm 0,09$  л/кг, что указывает на широкое распределение препарата в организме человека. Невиррапин хорошо проникает через плацентарный барьер и определяется в грудном молоке.

Связывание невирапина с белками плазмы крови 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 плазменной; это соотношение примерно соответствует фракции препарата, не связанной с белками плазмы.

#### *Метаболизм и экскреция.*

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что невирапин подвергается интенсивной биотрансформации с участием изоферментов цитохрома P450 (окислительный метаболизм) до нескольких гидроксированных метаболитов. Предполагается, что окислительный метаболизм невирапина опосредуется изоферментами цитохрома P450 из семейства изоферментов CYP3A, другие изоферменты могут играть дополнительную роль. По результатам фармакокинетического исследования баланса массы/выведения (в равновесном состоянии при приеме 200 мг два раза в день с последующим назначением 50 мг <sup>14</sup>C-невирапина) примерно 91,4 $\pm$ 10,5% меченой изотопом дозы препарата определялось в моче (81,3 $\pm$ 11,1%), указывая на преобладающее значение почечной экскреции в сравнении с экскрецией через кишечник (10,1 $\pm$ 1,5%).

Более 80% <sup>14</sup>C-невирапина, определяемого в моче, составляли конъюгаты глюкуронида и гидроксированных метаболитов. Таким образом, метаболизм посредством цитохрома P450, конъюгация с глюкуронидом и выведение с мочой являются первичным путем биотрансформации и выведения невирапина у человека. Только небольшая доля, менее 5%, <sup>14</sup>C-невирапина в моче (соответствовавшая <3% от общей дозы) выводилась в неизменном состоянии.

Невирапин является индуктором изоферментов цитохрома P450 в печени. Фармакокинетика аутоиндукции невирапина при его пероральном приеме в виде однократной дозы с последующим двух-четырёх недельным приемом дозы 200-400 мг/день характеризуется увеличением клиренса в 1,5-2 раза.

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

#### *Недостаточность функции почек*

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 приводит к достоверным изменениям фармакокинетики невирапина. Однако, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, отмечалось уменьшение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) на 43,5 % и накопление гидроксированных метаболитов невирапина в плазме. Взрослым

пациентам рекомендуется вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг, которая компенсирует влияние диализа на клиренс препарата.

#### *Недостаточность функции печени*

Невирапин противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести следует соблюдать осторожность (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

#### *Пол, возраст*

Клиренс невирапина у женщин на 13,8% меньше, чем у мужчин. Это различие не считается клинически значимым. Масса тела и индекс массы тела (ИМТ) не влияет на клиренс невирапина. Фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов не меняется с возрастом (в диапазоне 19-86 лет). Специальные исследования применения невирапина пациентами старше 65 лет не проводились.

#### *Дети (в клинических исследованиях участвовали дети от 3 месяцев до 16 лет)*

Невирапин, применявшийся в дозах 4/7 мг/кг и 150 мг/м<sup>2</sup>, был эффективен и безопасен при применении у детей, ранее не получавших антиретровирусную терапию. При использовании обоих режимов дозирования отмечалось существенное увеличение процента CD4+клеток к 48 неделе. Оба режима дозирования также эффективно снижали вирусную нагрузку.

После перорального приема невирапина клиренс препарата у детей увеличивался по мере увеличения возраста пациентов, что совпадало с увеличением площади поверхности тела. Средняя базальная концентрация невирапина после применения препарата в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> два раза в день (вслед за двухнедельным вводным периодом приема препарата в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> один раз в день) составляла 4-6 мкг/мл (что совпадает с данными у взрослых).

#### *Новорожденные*

У новорожденных (родившихся у ВИЧ-1-инфицированных матерей, однократно получивших 200 мг невирапина во время родов) после применения суспензии невирапина в дозе 2 мг/кг в течение 72 часов после рождения период полувыведения невирапина составлял 47 часов. Концентрация невирапина в плазме в течение первой недели жизни составляла более 100 нг/мл.

У детей в возрасте до 3 месяцев, концентрация невирапина совпадала с концентрацией, установленной у взрослых и у детей другого возраста, но отличались большей вариабельностью, особенно у детей второго месяца жизни.

**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, и у ребенка, также в виде однократной дозы, применяемой после рождения.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему 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 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, этравиринном, рилпивиринном, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепревиром, а также с фосампренавиром, саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира).

Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**С осторожностью**

Нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести (класса А и В по классификации Чайлд-Пью); одновременное применение с телапревиром, рифабутином,

варфарином, метадоном, лопинавиром/ритонавиром, кларитромицином, флуконазолом, итраконазолом, этинилэстадиолом, индинавиром.

### **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 терапии.

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

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

Адекватных и хорошо контролируемых исследований лечения у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин 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 часов), а клиренс в значительной степени варьирует ( $2,1 \pm 1,5$  л/ч), что зависит от степени физиологического стресса во время родов. Невирапин быстро проникает через плацентарный барьер. Концентрация невирапина в крови пупочного канатика после приема матерью дозы препарата, составлявшей 200 мг, превышала 100 мг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составляло  $0,84 \pm 0,19$ .

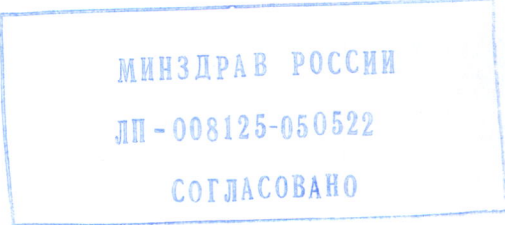
#### *Период грудного вскармливания.*

ВИЧ-инфицированные матери не должны кормить грудью новорожденных детей во избежание риска постнатальной передачи ВИЧ. Невирапин 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**

Внутрь. Перед применением флакон необходимо взболтать.

Препарат может применяться независимо от приема пищи.

Препарат Невирапин должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ инфекции.

Препарат должен приниматься только в комбинации не менее чем с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами, за исключением случая применения препарата для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку однократно, во время родов, или, в течение 72 часов после рождения, у новорожденного.

Для снижения частоты развития кожной сыпи взрослым и детям следует принимать только одну дозу препарата в день в течение первых 14 дней («вводный период»). Если в этом периоде развивается кожная сыпь, то следует немедленно обратиться к врачу за консультацией и не повышать дозу.

#### *Взрослые*

200 мг один раз в день в течение первых 14 дней, затем следует принимать обычную дозу 200 мг два раза в день.

#### *Дети*

Суммарная суточная доза не должна превышать 400 мг. Препарат может дозироваться у детей либо с учетом площади поверхности тела (ППТ), либо с учетом массы тела.

При учете площади поверхности тела с использованием формулы Mosteller рекомендуемая доза для приема внутрь у детей любого возраста составляет 150 мг/м<sup>2</sup> один раз в день в течение 14 дней, затем по 150 мг/м<sup>2</sup> два раза в день.

Расчет объема суспензии для приема внутрь (50 мг/5 мл) с учетом площади поверхности тела производится следующим образом:

Диапазон ППТ (м <sup>2</sup> )	Объем (мл)
0,08-0,25	2,5
0,25-0,42	5
0,42-0,58	7,5
0,58-0,75	10
0,75-0,92	12,5
0,92-1,08	15
1,08-1,25	17,5
1,25+	20

Формула Mosteller: ППТ ( $m^2$ ) =

$$\sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{масса тела (кг)}}{3600}}$$

При учете массы тела рекомендуемая доза для приема внутрь у детей до 8 лет составляет 4 мг/кг один раз в день в течение 14 дней, затем 7 мг/кг два раза в день. У детей 8 лет и старше 4 мг/кг один раз в день в течение 14 дней, затем 4 мг/кг два раза в день.

Расчет объема суспензии для приема внутрь (50 мг/5 мл), после двухнедельного вводного периода, проводится следующим образом:

Диапазон массы тела (кг) для пациентов в возрасте до 8 лет, получающих 7 мг/кг с учетом массы тела.	Диапазон массы тела (кг) для пациентов в возрасте 8 лет и старше, получающих 4 мг/кг с учетом массы тела.	Объем (мл)
1,79-5,36	3,13-9,38	2,5
5,36-8,93	9,38-15,63	5
8,93-12,50	15,63-21,88	7,5
12,50-16,07	21,88-28,12	10
16,07-19,64	28,12-34,37	12,5
19,64-23,21	34,37-40,62	15
23,21-26,79	40,62-46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

### Общие рекомендации

Препарат следует принимать ежедневно согласно инструкции по применению. В случае пропуска приема препарата не следует удваивать следующую дозу, но нужно как можно быстрее принять очередную дозу.

До начала приема препарата и через соответствующие интервалы в ходе терапии должны проводиться биохимические исследования крови, в том числе исследования функции печени.

Пациенты, у которых во время 14-дневного вводного периода ежедневного приема препарата в дозе 200 мг в день отмечается кожная сыпь, не должны увеличивать дозу до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней, далее необходимо подобрать альтернативные методы терапии.

Пациенты, прервавшие прием препарата на срок более 7 дней, при возобновлении терапии должны вновь повторить рекомендуемый режим применения, используя двухнедельный вводный период.



*Предотвращение трансмиссии ВИЧ от матери ребенку*

Рекомендуется следующий режим дозирования для беременных и их новорожденных детей:

Беременные: 200 мг как можно раньше после начала родовой деятельности.

Новорожденные: 2 мг/кг однократно в течение 72 часов после рождения. Если мать получила препарат менее чем за два часа до родов, то новорожденному следует ввести первую дозу (2 мг/кг) немедленно после рождения, а вторую дозу (2 мг/кг) - в течение 24-72 часов после первой.

*Пациентам с нарушениями функции почек*

Взрослым пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), требующей проведения диализа, рекомендуется вспомогательная терапия неврипином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг. Пациентам, клиренс креатинина у которых более 20 мл/мин, не требуется коррекции дозы неврипина.

Детям, находящимся на гемодиализе, рекомендуется вспомогательная терапия неврипином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 50% от рекомендуемой суточной дозы, которая компенсирует влияние диализа на клиренс препарата.

*Пациентам с нарушениями функции печени*

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

**Побочное действие**

Наиболее часто описываемыми нежелательными реакциями на фоне терапии неврипином 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 системными симптомами, как лихорадка, артралгия, миалгия и лимфаденопатия, а также вовлечение

внутренних органов, а именно развитие гепатита, панкреатита, эозинофилии, гранулоцитопении и нарушение функции почек.

Первые 18 недель терапии являются критическими и требуют тщательного наблюдения.

Ниже приведена частота развития побочных явлений, связанных с приемом невирапина, в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), 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* - анафилактическая реакция,

*Редко* - эозинофилия и системные проявления.

Нарушения со стороны нервной системы:

*Часто* - головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

*Часто* - тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

*Часто* - гепатит (включая тяжелую угрожающую жизни гепатотоксичность) (1,9%),

*Нечасто* – желтуха,

*Редко* - фульминантный гепатит (возможен летальный исход).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

*Очень часто* – сыпь (12,5%),

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

*Нечасто* - артралгия, 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 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, 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 АСТG 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**

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:* отмена препарата. Специфического антидота нет.

Пациенты детского возраста

Сообщалось об одном случае случайной массивной передозировке у новорожденного. Принятая доза в 40 раз превышала рекомендуемую дозу 2 мг/кг/день. Наблюдались слабая изолированная нейтропения и гиперлактатемия, которые спонтанно исчезли спустя неделю без клинических осложнений. По прошествии года развитие ребенка оставалось в норме.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Невирапин является индуктором изоферментов цитохрома P450 печени (CYP3A, CYP2B) и может приводить к снижению концентраций в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами CYP3A или CYP2B. Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью изофермента CYP3A или CYP2B, начинается лечение 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 P450, 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 <sub>min</sub> диданозина не определима (НО) C <sub>max</sub> 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 P 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 <sub>min</sub> ставудина, НО C <sub>max</sub> 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	Невирапин и тенофовир могут быть назначены

	уровни тенофовира в плазме остаются неизменными.	одновременно без коррекции дозы
Зидовудин 100 – 200 мг 3 р/день	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) C <sub>min</sub> зидовудина, НО C <sub>max</sub> 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 <sub>min</sub> эфавиренза ↓ 0,68 (0,65 – 0,81) C <sub>max</sub> 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 вызывать значительное снижение в плазме концентраций этравирина и потерю его терапевтического эффекта.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется

ИП (Ингибиторы протеаз)		СОГЛАСОВАНО
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 <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20-0,40) C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60-0,86) Атазанавир/ритонавир 400/100 мг: Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27-0,60) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85-1,24) ( в сравнении с 300/100 мг без невирапина) Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17- 1,34) C <sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22-1,43) C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Одновременное назначение атазанавира/ритонавира и невирапина не рекомендуется.
Дарунавир/ритонавир 400/100 мг 2 р/день	Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97- 1,57) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79-1,32) C <sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14-1,73) Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12- 1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20-1,82) C <sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Дарунавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Фосампренавир 1400 мг 2 р/день	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49-0,85) C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63-0,89) Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19- 1,40) C <sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21-1,49) C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69-0,96) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85-1,10) Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10-1,35) C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28-0,74) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62-0,95)	При одновременном назначении с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг (4 капсулы) или 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг каждая) два раза в день во время еды. При одновременном назначении с лопинавиром коррекции дозы невирапина не требуется.
Лопинавир/ритонавир (раствор для перорального приема) 300/75 мг/м <sup>2</sup> 2 р/день	Дети: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25-0,82) C <sub>max</sub> ↓ 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 <sup>2</sup> два раза в день, особенно если есть подозрения на снижение чувствительности к лопинавиру/ритонавиру.
Ритонавир 600 мг 2 р/день	Ритонавир AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76-1,14) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78-1,07)	Невирапин и ритонавир можно назначать одновременно без коррекции дозы

СОГЛАСОВАНО

	Невирапин: одновременное назначение ритонавира не ведет к каким-либо клинически значимым изменениям уровней невирапина в плазме.	
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 данные, полученные в исследовании фазы IIa у пациентов, инфицированных ВИЧ, показали клинически не значимое 20% снижение C <sub>min</sub> типранавира.	Типранавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
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	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6-	Маравирок и невирапин

ежедневно	1,55) C <sub>min</sub> , НО C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94-2,52) по сравнению с ранее известными данными контроля. Концентрации невирапина не измерялись, никакого воздействия не ожидается.	могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы интегразы		
Элвитегравир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Кобицистат, ингибитор цитохрома Р450 3А, 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 <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30-0,64) C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69-0,86) Метаболит кларитромицина 14-ОН C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68-1,49)	Концентрации кларитромицина значительно снижались, концентрации метаболита 14-ОН значительно повышались. Поскольку

	<p>С<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21-1,80) Невирапин AUC ↑ 1,26 С<sub>min</sub> ↑ 1,28 С<sub>max</sub> ↑ 1,24 По сравнению с имеющимися данными исторического контроля.</p>	<p>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. Рекомендуется проводить тщательный контроль изменений со стороны печени.</p>
Рифабутин 150 или 300 мг ежедневно	<p>Рифабутин AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) С<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84-1,37) С<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09-1,51) Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) С<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86-1,74) С<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98-1,68) Сообщалось о клинически незначимом увеличении кажущегося клиренса невирапина (на 9%) по сравнению с известными ранее данными.</p>	<p>Никакого значимого влияния на фармакокинетические параметры 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</p>

			следует проявлять осторожность.
Рифампицин 600 мг ежедневно	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) C <sub>min</sub> , НО C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91-1,22) Невирапин AUC ↓ 0,42 C <sub>min</sub> ↓ 0,32 C <sub>max</sub> ↓ 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) C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86-1,01) C <sub>max</sub> ↔ 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 <sub>min</sub> ↓ 0,13 C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> , НО C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42-0,73) Невирапин: уровни в плазме: ↑ 1,15-1,28 по сравнению с известными ранее данными		Одновременное назначение кетоконазола и невирапина не рекомендуется.

	контроля.	
Противовирусные препараты для лечения хронических гепатитов В и С		
Адефовир	<p>Результаты <i>in vitro</i> исследований показали слабый антагонизм невирапина и адефовира. Это не было подтверждено клиническими исследованиями, и снижения эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на обычные изоформы СУР, которые, как известно, участвуют в метаболизме лекарственных средств у человека, и выводится почками. Клинически значимого лекарственного взаимодействия не ожидается.</p>	<p>Адефовир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.</p>
Боцепревир	<p>Боцепревир частично метаболизируется ферментом СУР3А4/5. Одновременное назначение с препаратами, которые активируют или угнетают изофермент СУР3А4/5, может увеличивать или уменьшать воздействие. Остаточные концентрации в плазме боцепревира снижались при введении ННИОТ с аналогичным путем метаболизма, как у</p>	<p>Одновременное назначение боцепревира и невирапина не рекомендуется.</p>

	невирапина. Клинический исход такого снижения остаточной концентрации боцепревира напрямую не изучался.	
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 CYP3A4 или 2B6. Никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается.	Интерфероны и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Рибавирин	Рибавирин не угнетает цитохром P450. 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 CYP3A и является субстратом P-гликопротеина. В данном метаболизме могут	При одновременном назначении теллапревира и невирапина следует проявлять осторожность и иметь в виду возможность коррекции дозы

	<p>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.</p>	<p>теллапревира.</p>
Телбивудин	<p>Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома Р450. В связи с особенностями путей метаболизма телбивудина никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается.</p>	<p>Телбивудин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.</p>
Антациды		
Циметидин	<p>Циметидин: никакого значимого влияния на параметры фармакокинетики циметидина не наблюдалось. Невирапин <math>C_{min} \uparrow 1,07</math></p>	<p>Циметидин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.</p>
Антикоагулянты		



Варфарин	Взаимодействие между антикоагулянтами 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) 150 мг каждые 3 месяца	– ДМПА AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔ Невирапин AUC ↑ 1,20 C <sub>max</sub> ↑ 1,20	При одновременном назначении невирапин не влияет на подавление овуляции, вызываемое ДМПА. ДМПА и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Этинилэстадиол (ЭЭ) 0,035 мг	ЭЭ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) C <sub>min</sub> НО C <sub>max</sub> ↔ 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.
Норэтиндрон (НЭТ) 1,0 мг в сутки	НЭТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) C <sub>min</sub> НО C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73-0,97)	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.
Анальгетики / опиоиды		
Метадон, индивидуальное дозирование	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51)	Пациенты, принимающие

	<p><math>C_{min}</math>, НО  <math>C_{max} \downarrow 0,58 (0,50-0,67)</math></p>	<p>метадон, перед терапией          невирапином должны          находиться под контролем          для выявления синдрома          отмены, а доза метадона          должна корректироваться          соответствующим образом.</p>
<p>Препараты растительного происхождения</p>		
<p>Зверобой          продырявленный          (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>При одновременном          применении растительного          препарата зверобоя          продырявленного (<i>Hypericum          perforatum</i>) уровни          невирапина в сыворотке          могут снижаться.</p>	<p>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.</p>

### **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 увеличена 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 более чем в 5 раз от верхней границы нормы до стабилизации исходных значений АСТ или АЛТ до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы.

#### *Заболевания печени*

Невирапин противопоказан к применению 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  $\geq 50$  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  $1 \text{ мл}^3$  или взрослых мужчин с количеством CD4 клеток более 400 в  $1 \text{ мм}^3$ , 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. Невиранин 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 препарат 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 рекомендации о применении препарата в дозе 200 мг в день в течение вводного начального периода лечения. Риск развития более серьезных исходов дерматологических реакций возрастает в случае промедления с обращением за медицинской консультацией после начала симптомов. Риск развития сыпи у женщин выше, чем у мужчин, как в случае применения 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 невирапина 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, 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, этравиринном, рилпивиринном, 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.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, эти вещества могут вызывать аллергические реакции (возможно замедленного типа).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Специальных исследований в отношении способности к вождению автотранспорта и

управлению механизмами не проводилось. Однако пациентам следует сообщать, что во время лечения невирапином возможны нежелательные реакции, такие как утомляемость и головная боль, при развитии которых следует избегать вождения автотранспорта или управления механизмами.

### **Форма выпуска**

Суспензия для приема внутрь 10 мг/мл.

По 100, 200, 240 мл во флаконы темного стекла, или во флаконы из полиэтилентерефталата или из полиэтилена высокой плотности, укупоренные полиэтиленовой или полипропиленовой крышкой или крышкой с контролем первого вскрытия, или с защитой от вскрытия детьми.

На флаконы наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению, мерным шприцем и адаптером помещают в пачку из картона.

Мерный шприц с адаптером могут быть как в полиэтиленовом пакетике, так и без него.

По 10, 16, 20, 30, 40, 56, 112 флаконов с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению, шприцев и адаптеров помещают в коробку картонную или ящик из гофрированного картона (для стационаров). Мерный шприц с адаптером могут быть, как в полиэтиленовом пакетике, так и без него.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, Кировская обл., г. Киров, ул. Московская, д. 27 а



**Производитель**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, Кировская обл., г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008125-050522

СОГЛАСОВАНО

**Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, Кировская обл., г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

Тел. (8332) 22-01-26

E-mail: kachestvo-s@k-ff.ru

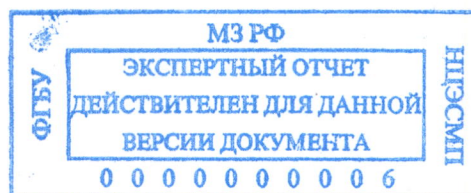
www.k-ff.ru

Генеральный директор

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»



С.Н.Федотовский



137961