

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Невирин®
таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 200 мг
АО «Фармацевт», Россия

Регистрационный номер: ЛП-002406 от 21.03.2014

Торговое наименование: Невирин®

Международное непатентованное наименование: неvirин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Описание

Для дозирования 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Для дозирования 200 мг: капсулоидные двояковыпуклые таблетки, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

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

Состав

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество:

Невирин 100 мг, 200 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: коповидон – 9,1 мг/ 18,2 мг, кросповидон – 30,0 мг/ 60,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 1,8 мг/ 3,6 мг, магния стеарат – 2,7 мг/ 5,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (А1) – 101,8 мг / 203,6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолат) – 25,0 мг/ 50,0 мг, натрия лаурил сульфат – 0,90 мг / 1,80 мг, прелосол – 22,7 мг/ 45,4 мг.

Оболочка пленочная: 6,0 мг/ 12,0 мг.

Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – 60,0 %, полиметилметакрилат (Микрогол 6000) – 10,9 %, тальк – 10,0 %, пропантриол – 10,0 %.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

КОД АТХ: J05AB01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Противовирусный препарат, неконкурентный нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Создает в обратной транскриптазе, блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитического участка фермента. Не подавляет обратную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческого альфа-, бета-, гамма- или дельта-ДНК-полимераза. В комбинации с др. антиретровирусными ЛС уменьшает вирусную нагрузку и увеличивает количество CD4+-клеток. При монотерапии быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусом. В первую очередь отмечается перекрестная резистентность с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Фармакокинетика

Невирин хорошо (>90%) всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность таблеток неvirинна после однократного приема в дозе 50 мг составила 93 ± 9% (средняя величина ± SD). Максимальная концентрация (С_{max}) неvirинна в плазме после однократного приема препарата в дозе 200 мг достигается через 4 часа и составила 240,4 мкг/мл (7,5 мкмоль). После многократного приема препарата в дозах от 200 до 400 мг в сутки С_{max} неvirинна увеличивается линейно в зависимости от величины дозы. Базальный уровень концентрации неvirинна в период устойчивого состояния фармакокинетики при приеме 400 мг в день составлял 4,5±1,9 мкг/мл (17 ± 7 мкмоль).

Применение, антиагонизм или препаратов, лекарственных форма которых содержат циточной буфер (например, диализан), на всасывание неvirинна не влияет.

Невирин обладает высокой липофильностью и практически не ингибируется при физиологическом значении pH. Невирин хорошо через плацентарный барьер и определяется в грудном молоке. Связывание неvirинна в сыворотке плазмы составляет около 60%, его концентрация в плазме варьирует от 1 до 10 мкг/мл. Концентрация неvirинна в синовиальной жидкости у человека составляет 45% (± 5%) от концентраций в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции препарата, не связанной с белками плазмы.

Невирин интенсивно метаболизируется с участием цитохрома P450 до нескольких гидроксилированных метаболитов. Одновременный метаболизм неvirинна осуществляется, в основном, с помощью изофермента цитохрома P450 3A4 подомебства (CYP3A), дополнительная роль может играть и другие изоферменты. По результатам фармакокинетического исследования выводится примерно 91,4 ± 10,5% меченой изотопом дозы препарата, преимущественно (81,3 ± 11,1%) через почки и, в меньшей степени (10,1 ± 1,5%), через кишечник. Более 80 % радиоактивной метки, обнаруженной в моче, было связано с конъюгатами гидроксилированных метаболитов с глюкуроидами.

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

Показано, что неvirин является индуктором ферментов системы цитохрома P450 в печени. В результате аутоиндукции метаболизма снижается терминальный период полувыведения (T_{1/2}) неvirинна 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 19-66 лет и у различных рас существенных различий в фармакокинетических параметрах не отмечается.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема неvirинна у пациентов с небольшой (50 < клиренс креатинина < 80 мл/мин), умеренной (30 < клиренс креатинина < 50 мл/мин) или значительной дисфункцией почек

(клиренс креатинина < 30 мл/мин), отмечаясь при нарушении почек или при терминальной стадии почечной недостаточности, требуют проведения диализа, а у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). Почечная недостаточность (небольшая, умеренная или значительная) не приводит к достоверным изменениям фармакокинетики неvirинна. Однако у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, в течение периода воздействия, составившего 1 неделю, отмечалось уменьшение AUC неvirинна на 43,5%. Отмечалось также накопление гидроксилированных метаболитов неvirинна в плазме. Вспомогательная терапия неvirинном 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 поправки дозы неvirинна.

Нарушение функции печени

Проведено сравнение показателей фармакокинетики после однократного приема неvirинна 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 неvirинна в системной циркуляции у пациентов со значительными нарушениями функции печени.

Беременные женщины

Установлено, что неvirин быстро проникает через плацентарный барьер. Концентрации неvirинна в крови пупочного канатика после приема матери дозы препарата, составляющей 200 мг, превышали 100 нг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составило 0,84 ± 0,19 (n = 36; диапазон 0,37-1,22).

Матери, кормящие грудью

Невирин выделяется с грудным молоком. После однократного приема внутрь препарата в дозе 200 мг среднее соотношение концентраций в грудном молоке и в плазме матери составляло 66,5% (25-122%).

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, неvirинна показан и может применяться у матери, в виде однократной дозы, приемной внутри во время родов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному компоненту или любому другому компоненту препарата. Непереносимость фузидилона. Неvirин не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее, в ходе терапии неvirинном потребовалась его отмена вследствие выраженной сыпи, реактивной гиперурикемии или развития клинически выраженного гепатита, вызванного приемом препарата.

Выявлено нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) или случай 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).

Неvirин 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 неvirинна отмечалось возобновление нарушений функции печени.

Во время приема неvirинна не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт зверобой продырявленного (*Hypericum perforatum*), вследствие риска снижения концентрации неvirинна в плазме и уменьшения его клинического эффекта.

Неvirин не рекомендуется применять с эфирными, рифамицином, кетоназолом, дельванидом, этиарифидом, рилпивиринном, зидовудинином (совместно с комбинациями), бопиривиром, а также с фесампривиром, саливаниром, 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.

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (класса А и В по классификации Чайлд-Пью). Одновременная терапия с теларивиром, рифабутином, вифиреном, метадон, лопинавиром/ритонавиром, кризотрипидом, фузоназолом, нитроксиолом, этинаксидином, индинавиром.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

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

Данные по применению у беременных женщин во время I, II, III триместра (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.

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

Применение при беременности

В исследованиях показано, что во время родов у ВИЧ-1-инфицированных женщин период полувыведения неvirинна после однократного приема внутрь в дозе 200 мг, удлинится (до 60-70 часов), а клиренс в значительной степени варьирует (2,1 ±1,5 ч⁻¹) в зависимости от степени физиологического стресса во время родов. Невирин быстро проникает через плацентарный барьер. Концентрация неvirинна в крови пупочного канатика после приема матери дозы препарата, составляющей 200 мг, превышала 100 нг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составило 0,84 ±0,19.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Взрослым

Неvirинин должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Препарат должен приниматься только в комбинации не менее чем с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами. Таблетки следует принимать с водой, не жевать и не разжевывать. Невиринна можно принимать независимо от приема пищи.

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

Лечение ВИЧ-инфекции

Пациенты от 16 лет с массой тела более 50 кг или с площадью поверхности тела (ППТ по формуле Mostellera) более 1,25 м²

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

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

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

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

Общие рекомендации:

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

Рискм 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, прекращающие прием препарата на срок более 7 дней, должны начинать терапию снова с двухдневного вводного периода по 200 мг один раз в день.

Предупреждение передачи ВИЧ 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 неvirинна пациентами старше 65 лет не проводились.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

Применение неvirинна противопоказано пациентам с тяжелой 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) коррекция дозы не требуется, однако за такими пациентами необходимо тщательное наблюдение в целях регистрации нежелательных реакций.

Дополнительные сведения:

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

По данным постретирационного наблюдения наиболее серьезными нежелательными реакциями были: синдром Стендеса-Джакосона, токсический энцефалопатический некроз, 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 повреждение внутренних органов, а именно развитие гепатита, панкреатита, эозинофилии, гранулоцитопении и нарушения функции почек.

Первые 18 недель терапии являются критическими и требуют тщательного наблюдения.

Ниже приведена частота развития побочных явлений, связанных с приемом неvirинна, в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), очень редко (>1/10000 до <1/10000).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто – гранулоцитопения,

Иногда – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

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

Иногда – 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:

Часто - сыпь (12,5%).

Нечасто - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (возможен летальный исход) (0,25%), ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто - артриты, миалгия.

Редко - рабдомиолиз (у пациентов, у которых при приеме неvirрапина наблюдалась реакция 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 (аланинминотрансферазы, аспартатминотрансферазы, трансаминазы), гамма-глутамилтрансферазы, печеночных ферментов; гипернатриемия.

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 неvirрапин (2,5%).

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

Повышение артериального давления и снижение уровня фактора в крови наблюдались во время клинических исследований при сопутствующем применении теноfoвира или эмтрицитабина.

Повышение метаболизма:

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

В случае применения неvirрапина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами сообщалось о развитии таких нежелательных реакций, как повышение концентрации неvirрапина в плазме и токсичности. Эти явления часто ассоциируются с другими антиретровирусными препаратами. Их возникновение можно ожидать при использовании неvirрапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением неvirрапина неясна.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии могут возникнуть воспалительные реакции на не вызывающие симптомов или редуцируемые условно-патогенные микроорганизмы. Также сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (такие как болезнь Грейвса), которые могут появиться через много месяцев после начала терапии.

Боль в подкожной структуре введения:

Наиболее частым клиническим признаком токсичности неvirрапина 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 анафилактико, ангионевротический отек и крапивницу). Сыпь возникает изолированно или в рамках лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями, характеризующейся общими симптомами (такими, как лихорадка, артриты, миалгия и лимфаденопатия) и признаками поражения внутренних органов (таких, как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек).

У пациентов, получающих неvirрапин, могут развиваться также тяжелые и угрожающие жизни 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 неvirрапином, 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 аланинминотрансферазы (АЛТ), аспартатминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ), общего билирубина и щелочной фосфатазы. Наиболее часто встречалось бессимптомное повышение концентрации ГТТ. Сообщалось об отдельных случаях развития желтухи и случаях развития тяжелых и жизнеугрожающей гепатотоксичности, включая фульминантный гепатит с летальным исходом. Наилучшим предиктором тяжелых осложнений со стороны печени является повышение концентрации биохимических показателей функции печени. Рекомендуется строгий контроль показателей функции печени через короткие интервалы времени, в зависимости от клинического состояния пациентов, особенно в течение первых 18 недель лечения.

Применение в педиатрии:

Данные по безопасности неvirрапина у детей получены в клинических исследованиях с участием 361 пациента, большинство из которых получали неvirрапин в комбинации с зидовудином и/или диданозином. Наиболее часто сообщались нежелательные явления, связанные с неvirрапином, были сходны с нежелательными явлениями, наблюдавшимися у взрослых, за исключением гранулоцитопении, которая чаще отмечалась у детей. В открытом клиническом исследовании (ACTG 180) частота развития гранулоцитопении, оцененной как связанная с исследуемым препаратом, составила 13,5%. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ACTG 245 частота развития гранулоцитопении

составила 1,6%. Сообщалось об отдельных случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома, переходного между синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом.

Передозировка

Специфического антидота при передозировке неvirрапином нет. При передозировке неvirрапином (прием от 800 до 6000 мг в день в течение до 15 дней) наблюдались следующие симптомы: тошнота, усталость, эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, инфильтраты в легких, сыпь, головокружение, рвота, повышение активности ЛДГ. Лечение: отмена препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Неvirрапин является индуктором изоферментов цитохрома P450 печени (CYP3A, CYP2B) и может приводить к снижению концентрации в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами CYP3A или CYP2B. Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим лечения неvirрапином, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата. Максимальная индукция наблюдается в течение 2-4 недель после начала терапии.

При одновременном назначении с неvirрапином концентрация в плазме лекарственных препаратов, которые метаболизируются также посредством цитохрома P450, могут снижаться. Прием пищи, антиагонистов или лекарственных средств, в составе которых имеется щелочной буфер, не влияют на абсорбцию неvirрапина.

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

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

Лекарственные средства	Взаимодействия	Рекомендации по назначению
Противоопухольные		
Антиретровирусные препараты		
ННИОТ (Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы)		
Диданозин 100-150 мг 2 р/день	Диданозин AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) C _{min} диданозина не определена (НО) C _{max} диданозина ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Неvirрапин и диданозин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Эмтрицитабин	Эмтрицитабин не является ингибитором фермента CYP 450 у человека	Неvirрапин и эмтрицитабин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Абакавир	Абакавир не унетает изоформы цитохрома P 450 в микросомах печени человека	Неvirрапин и абакавир могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Ламивудин 150 мг 2 р/день	Изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина не происходит	Неvirрапин 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)	Неvirрапин и ставудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Тенофовир 300 мг ежедневно	При одновременном назначении с неvirрапином уровни тенофовира в плазме остаются неизменными.	Неvirрапин и тенофовир могут быть назначены одновременно без коррекции 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) Неvirрапин: зидовудин не оказывает влияния на его фармакокинетику.	Неvirрапин 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 (Ненулеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы)		
Эфаиренз 600 мг ежедневно	Эфаиренз AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) C _{min} эфаиренза ↓ 0,68 (0,65-0,81)	Одновременное назначение эфаиренза и неvirрапина не рекомендуется в связи с усилением токсических эффектов и

	Смак эфаиренза ↓ 0,88 (0,77-1,01)	отсутствием улучшения эффективности по сравнению с назначением только ННИОТ.
Делавирдин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение неvirрапина и ННИОТ не рекомендуется
Этравирин	Одновременный прием этравирина и неvirрапина может вызвать значительное снижение в плазме концентрации этравирина и потерю его терапевтического эффекта.	Одновременное назначение неvirрапина и ННИОТ не рекомендуется
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение неvirрапина и ННИОТ не рекомендуется
НП (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} 1 0,28 (0,20-0,40) C _{max} 1 0,72 (0,60-0,86) Атазанавир/ритонавир 400/100 мг; Атазанавир/ритонавир AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) C _{min} 1 0,41 (0,27-0,60) C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (в сравнении с 300/100 мг без неvirрапина) Неvirрапин AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Одновременное назначение атазанавир/ритонавир и неvirрапина не рекомендуется
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) Неvirрапин 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 неvirрапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Фосампренавир 1,400 мг 2 р/день	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) C _{min} 1 0,65 (0,49-0,85) C _{max} 1 0,75 (0,63-0,89) Неvirрапин 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 фосампренавир и неvirрапина не рекомендуется, если фосампренавир назначен без ритонавир
Фосампренавир/ритонавир 700/100 мг 2 р/день	Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77-1,05) C _{min} 1 0,81 (0,69-0,96) C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Неvirрапин 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 неvirрапин 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} 1 0,54 (0,28-0,74) C _{max} ↑ 0,81 (0,62-0,95)	При одновременном назначении с неvirрапином рекомендуется увеличение дозы лопинавир/ритонавир до 533/133 мг (4 капсулы) или 500/125 мг (5 таблеток, по 100/25 мг каждой) два раза в день во время еды. При одновременном назначении с лопинавиром коррекция дозы неvirрапина не требуется.
Лопинавир/ритонавир (раствор для перорального приема)	Дети: Лопинавир	При одновременном применении с неvirрапином у детей следует решить

		при этом существует вероятность как увеличения, так и снижения времени свертывания при их одновременном применении.
Контрацептивные средства		
День медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)	ДМПА AUC ↑↑ C _{min} ↑↑ C _{max} ↔ Неваринар AUC ↑ 1,20 C _{max} ↑ 1,20	При одновременном назначении неваринар не влияет на подавление овуляции, вызываемое ДМПА. ДМПА и неваринар могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,035 мг	ЭЭ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) C _{min} HO C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Оральные гормональные контрацептивы не должны использоваться как единственный метод контрацепции у женщин, принимающих неваринар. Безопасность и эффективность допустимых доз гормональных контрацептивов (оральных или других форм применения), помимо ДМПА, установлены не были.
Норэтинидрон (НЭТ) 1,0 мг в сутки	НЭТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) C _{min} HO C _{max} ↔ 0,84 (0,73-0,97)	
Анальгетики/опиоиды		
Метадон, индивидуальное дозирование	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) C _{min} HO C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Пациенты, принимающие метадон, перед терапией неваринаром 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 зверобой продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>) уронив неваринара в сыворотке могут снижаться.	Нельзя одновременно назначать растительные препараты зверобой и неваринар. Если пациент уже принимает эти препараты, следует проверить концентрацию неваринара и, если возможно, уровень вирусной нагрузки, и прекратить применение препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя. После их отмены концентрация неваринара может повышаться. Может потребоваться изменение дозы неваринара. После прекращения приема препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя, индуцирующий эффект может сохраняться в течение, как минимум, 2 недель.

Общие указания

Первые 18 недель терапии неваринаром являются критическими и требуют тщательного наблюдения за пациентами для выявления возможных тяжелых и угрожающих жизни кожных реакций (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсической эпидермальной некролиз) и серьезной печеночной/почечной недостаточности. Наибольший риск развития реакций со стороны печени и кожи приходится на первые 6 недель терапии. Также следует помнить, что неваринар не предотвращает передачу ВИЧ-1. Клинические биохимические тесты, включая функциональные печеночные пробы, следует проводить до начала терапии неваринаром 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. Неваринар нельзя назначать пациентам с повышенным уровнем 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.

Злобная печень

Неваринар 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 окончании первых 18 недель терапии, поэтому мониторинг следует продолжать в частых интервалах. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, находясь 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 информационной инструкцией 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 применения или прекращения неваринара в случае проявления желтухи у пациентов с тяжелой формой гепатита В. Принадлежность к женскому полу и/или повышение количества СМ4 клеток (>250/мм³ у взрослых женщин и 400/мм³ у взрослых мужчин) в начале терапии неваринаром ассоциировано 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 неваринаром.

Вследствие возможного развития тяжелых и жизнеугрожающих гепатологических реакций, терапия неваринаром не следует начинать у взрослых женщин с количеством СД4 клеток более 250 в 1 мм³ или взрослых мужчин с количеством СД4 клеток более 400 в 1 мм³, у которых в плазме определяется РНК ВИЧ, если только не превышает риск. Работниками в редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием неваринара, наблюдались рабдомиолиз.

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

Реакции со стороны кожи: неваринар должен отменяться у любого пациента в случае развития выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся обширным зудом, образованием пузырей, отеком слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, болями в суставах и мышцах, общим недомоганием, при синдроме Стивенса-Джонсона или токсическом эпидермальном некролизе. Неваринар должен быть отменен и не должен назначаться вновь у любого пациента в случае развития реакции гиперчувствительности, характеризующейся 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 неваринар, является сыпь. Однако истинная причина сыпи в начале лечения, так же, как и истинная причина сыпи в процессе лечения, остается неизвестной. Большинство случаев сыпи, 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 вводимого 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 неваринара, наблюдались рабдомиолиз.

Показано, что одновременное применение преднизолона (40 мг/день, в течение первых 14 дней приема неваринара) 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 по применению препарата в дозе 200 мг в день в течение вводимого 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 и в случае применения неваринара, так и в случае приема неваринара, не содержащего неваринар.

Грибковые инфекции: пациенты, получающие лечение с комбинацией 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 грибок-инфекции. 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 неваринар. 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 дозы препарата неваринар в качестве постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, сообщалось о тяжелых проявлениях гепатологичности, 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 легкой антиретровирусной терапии (в том числе и во время терапии, включающей неваринар) отмечается при исходном увеличении активности ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, или при наличии гепатита В или С. **Контроль состояния печени:** необходимо проводить исследование активности ферментов печени и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) описываемых часто и не является безусловным противопоказанием для применения неваринара. 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 настроены относиться к таким предостереженным признакам или симптомам гепатита, как анорексия, тошнота, желтуха, биллирубинемия, обесцвечивание стула, гепатомегалия или болевые ощущения. 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.

Неваринар 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 снигится 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, неваринар должен быть немедленно отменен. Если активность ферментов АСТ и АЛТ возвращается к исходным значениям и, если у пациента не возникает какие-либо клинические признаки или симптомы гепатита, или общие симптомы или другие явления, указывающие на нарушения функции внутренних органов, применение препарата неваринар может быть возобновлено. Если существует клиническая необходимость, лечение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинической необходимости. Повторное назначение препарата неваринар должно осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной наблюдательности, в начальной дозе 200 мг/день (в течение 14 дней), с последующим ее повышением до 400 мг/день. Если нарушения функции печени возобновляются, неваринар 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), неваринар должен быть отменен окончательно. Неваринар не должен назначаться повторно тем пациентам, у которых предобозначал его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного неваринаром.

Вес и метаболические нарушения: 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 информационной рекомендацией по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушение липидного обмена необходимо корректировать в случае клинической необходимости.

Синдром приобретенной иммунодепрессии: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент назначения комбинированной антиретровирусной терапии могут возникнуть воспалительные реакции на не вызывающие симптомов или рецидивные 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 шоттомгловуридные ретинопатии, генерализованные 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 реактивности; однако анализом риска до их начала очень вариабельно и эти явления могут появляться через много месяцев после начала терапии.

Неваринар не рекомендуется применять с эфавирензом, рифамином, кетоназолом, дельвидрином, уранирином, рифавиринном, зидовудинном (совместно с кобцикстатом), бопревирном, а также с фосампривиром, саквинавром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира). Неваринар не следует использовать в качестве единственного препарата (монотерапии) для лечения ВИЧ-1 инфекции в связи с возможностью развития резистентности. Следует помнить, что неваринар не предотвращает передачу ВИЧ-1 здоровым людям через кровь и при незначительном половом контакте.

Внимание на способность управлять транспортными средствами и 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 неваринара.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 100 мг и 200 мг.

Первичная упаковка лекарственных препаратов.

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

По 30, 60, 100 или 500 таблеток (для стационара) в банку полипропиленовую с крышкой натгиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство запечатано ватой медицинкой. На банке наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственных препаратов.

По 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгруппы хромовой или хром - зрнц, или другого аналогичного качества. Пачку помещают в групповую упаковку.

Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственного подразделения: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Почтовый адрес для потребителей лекарственных препаратов: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел.: 8-800-100-1550, www.pharmasintez.com

300/75 мг/мл 2 р/день	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)	вопрос об увеличении дозы лопинавира/ритонавира до 300/75 мг/мл 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 и ритонавир можно назначать одновременно без коррекции дозы.
Саquinавир/ритонавир	Имеется ограниченное данные о применении мягких гелевых капсул саquinавира, усиленных ритонавиром, но свидетельствует о каком-либо клинически значимом взаимодействии саquinавира, усиленного ритонавиром, и невирапина	Саquinавир/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 II у пациентов, инфицированных ВИЧ, показали клинически не значимое 20% снижение C _{min} типранавира.	Типранавир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы связывания/проникновения		
Энфувиртид	В связи с особенностями путей метаболизма низких 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 \leftrightarrow 1,01 (0,6-1,55) C _{min} , NO C _{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) по сравнению с ранее известными данными контроля. Концентрация невирапина не изменилась, никакого воздействия не ожидается.	Маравирок и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы интегразы		
Элвитеграви́р/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Кобцистат, 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 элвитеграви́ра и кобицистата не рекомендуется.
Ралтеграви́р 400 мг 2 р/день	Нет доступных клинических данных. В связи с особенностями путей метаболизма ралтеграви́ра никаких взаимодействий не ожидается.	Ралтеграви́р и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Антибиотики		
Кларитромицин 500 мг 2 р/день	Кларитромицин AUC \downarrow 0,69 (0,62-0,76) C _{min} \downarrow 0,44 (0,30-0,64) C _{max} \downarrow 0,77 (0,69-0,86) Метаболит кларитромицина 14-OH AUC \downarrow 1,42 (1,16-1,73) C _{min} \leftrightarrow 0 (0,68-1,49)	Концентрация кларитромицина значительно снизилась, концентрация метаболита 14-OH значительно повысилась. Поскольку действие активного метаболита кларитромицина на <i>Mycobacterium avium</i> -intracellulare complex было снижено, общая активность в отношении патогенов

	S _{max} \uparrow 1,47 (1,21-1,80) Невирапин AUC \downarrow 1,26 C _{min} \downarrow 1,28 C _{max} \downarrow 1,24 По сравнению с имеющимися данными исторического контроля.	может изменяться. Следует рассмотреть применение альтернативных препаратов, таких как азитромицин. Рекомендуется проводить тщательный контроль изменений со стороны печени.
Рифабутин 150 или 300 мг ежедневно	Рифабутин AUC \downarrow 1,17 (0,98-1,40) C _{min} \leftrightarrow 1,07 (0,84-1,37) C _{max} \downarrow 1,28 (1,09-1,51) Метаболит 25- <i>o</i> -деацетилрифобутин AUC \downarrow 1,24 (0,84-1,84) C _{min} \downarrow 1,22 (0,86-1,74) C _{max} \uparrow 1,29 (0,98-1,68)	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 межличностной вариабельностью, у некоторых пациентов может иметь место усиление действия рифабутина, что может привести к повышению риска развития токсических эффектов рифабутина. Поэтому при одновременном назначении следует проявлять осторожность.
Рифампицин 600 мг ежедневно	Рифампицин AUC \leftrightarrow 1,11 (0,96-1,28) C _{min} , NO C _{max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22) Невирапин AUC \downarrow 0,42 C _{min} \downarrow 0,32 C _{max} \downarrow 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		
Фузуоназол 200 мг ежедневно	Фузуоназол AUC \leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01) C _{min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01) C _{max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99) Невирапин: воздействие: 1100% 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 \downarrow 0,39 C _{min} \downarrow 0,13 C _{max} \downarrow 0,62 Невирапин: существенного отличия параметров фармакокинетики невирапина не было.	При одновременном назначении этих двух препаратов следует рассмотреть возможность увеличения дозы итраконазола.
Кетоконазол 400 мг ежедневно	Кетоконазол AUC \downarrow 0,28 (0,20-0,40) C _{min} , NO C _{max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73) Невирапин: уровни в плазме: 11,15-1,28 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 невирапина и адефовира. Это не было подтверждено клиническими исследованиями, и снижения эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на основные изоформы CYP, которые, как известно, участвуют в метаболизме лекарственных средств у человека, и выводится почками.	Адефовир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

	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 снижаются при введении НИИОТ с аналогичным путем метаболизма, как у невирапина. Клинический исход такого снижения остаточной концентрации боцепревира напрямую не изучался.	Одновременное назначение боцепреви́ра и невирапина не рекомендуется.
Энтекавир	Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома P450. В связи с особенностями путей метаболизма энтекави́ра 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 вызвал индукцию печеночных ферментов. Никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается.	Рибавирин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Теллапревир	Теллапревир метаболизируется в печени ферментом CYP3A и является субстратом P-гликопротеина. В данном метаболизме могут участвовать и другие ферменты. Одновременное назначение теллапреви́ра и лекарственных препаратов, которые индуцируют CYP3A и/или P-гликопротеин может снизить концентрации в плазме теллапреви́ра. Никаких исследований взаимодействия теллапреви́ра и невирапина не проводилось, однако, исследования взаимодействия НИИОТ с аналогичным невирапи́н путем метаболизма показали снижение уровня обоих препаратов.	При одновременном назначении теллапреви́ра и невирапина следует проявлять осторожность и иметь в виду возможность коррекции дозы теллапреви́ра.
Телбивудин	Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома P450. В связи с особенностями путей метаболизма телбивудина никаких клинически значимых взаимодействий не ожидается.	Телбивудин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
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 антикоагулянтном варфаринном и невирапином является комплексным;	Требуется тщательный мониторинг уровней свертываемости.