

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ.

До реєстраційного посвідчення  
№ UA/15388/02/01  
від 11.08.2016

## Коротка характеристика лікарського препарату

### 1. Назва медичного препарату

**НЕВІМУН**

**Невірапін 50 мг/5мл суспензія оральна**

### 2. Якісний та кількісний склад:

*Кожні 5 мл містять*

50 мг невірапіну (у формі напівгідрату);

*допоміжні речовини:* пероральна суспензія містить розчин сорбітолу, метилпарагідроксибензоат та пропілпарагідроксибензоат.

Повний список допоміжних речовин дивись у розділі 6.1.

### 3. Лікарська форма.

Суспензія оральна.

Біла або майже біла однорідна суспензія.

### 4. Клінічні характеристики.

#### 4.1. Показання до застосування.

Невімун призначають у комбінації з іншими протиретровірусними засобами для лікування ВІЛ-1-інфікованих дітей з масою тіла не більш ніж 25 кг (див. розділ 4.4).

Невірапін призначається ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам (понад 14 тижнів вагітності) для профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері плоду і для первинної профілактики ВІЛ-інфекції у новонароджених (у вигляді одноразової пероральної дози для дитини після народження). Останні офіційні рекомендації ВООЗ щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини повинні бути узгоджені, щоб вибрати відповідну схему лікування.

Цей лікарський засіб призначений в першу чергу для дітей. Проте, інформація про безпеку стосується також і здоров'я дорослої людини, зокрема це захворювання печінки, вагітність і період лактації, щоб забезпечити повний доступ до всієї необхідної інформації.

#### 4.2. Спосіб застосування та дози.

Терапію має призначати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції. Тривалість терапії визначає лікар.

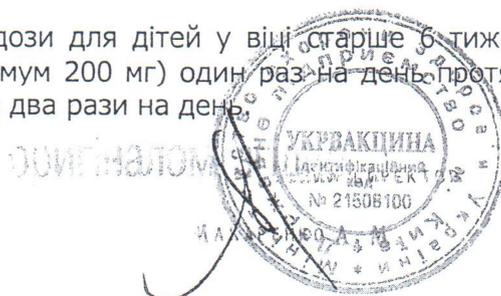
Важливо приймати точну дозу препарату Невімун суспензія оральна (якщо потрібно, набрати невелику кількість води у мірний прилад і дати випити пацієнтові). При застосуванні суспензії необхідно ретельно збовтати флакон у закритому стані. Дозу препарату слід відміряти мірним шприцом або мірним ковпачком, які потрібно кожен раз промивати після застосування для видалення залишків препарату.

Препарат застосовують незалежно від прийому їжі.

### Лікування ВІЛ-інфекції (у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами)

#### Дозування у дітей

В таблиці нижче наведені рекомендовані ВООЗ дози для дітей у віці старше 6 тижнів і вагою до 25 кг, виходячи з 160-200 мг/м<sup>2</sup> (максимум 200 мг) один раз на день протягом двох тижнів, далі 160-200 мг/м<sup>2</sup> (максимум 200 мг) два рази на день.



Діапазон маси тіла	Початкова доза протягом 2-х тижнів		Підтримуюча доза	
	Доза в мг	Доза в мл Невіmun суспензія оральна 50 мг/5мл	Доза в мг	Доза в мл Невіmun суспензія оральна 50 мг/5 мл
3-5.9 кг	50 мг 1 раз на день	5 мл 1 раз на день	50 мг двічі на день	5 мл двічі на день
6-9.9 кг	80 мг 1 раз на день	8 мл 1 раз на день	80 мг двічі на день	8 мл двічі на день
10-13.9 кг	100 мг 1 раз на день	10 мл 1 раз на день	100 мг двічі на день	10 мл двічі на день
14-19.9 кг	130 мг 1 раз на день	13 мл 1 раз на день	130 мг двічі на день	13 мл двічі на день
20-24.9 кг	150 мг 1 раз на день	15 мл 1 раз на день	150 мг двічі на день	15 мл двічі на день

Дітям з масою тіла до 10 кг необхідно регулярно перевіряти вагу, щоб встановити необхідну дозу препарату.

#### Дозування у пацієнтів з масою тіла 25 кг або більше

Для таких пацієнтів невірапін також доступний у вигляді таблеток по 200 мг. Рекомендована доза невірапіну - 200 мг один раз на день, перші 14 днів, з подальшим переходом на 200 мг невірапіну двічі на день. Коли пацієнт вагою 25 кг або більше не може ковтати таблетки, ця доза може бути введена у вигляді суспензії оральної, тобто 20 мл Невіmun суспензія оральна.

#### Рекомендації щодо регулювання дози

Пацієнти, у яких з'являються висипання під час початкового періоду, 14-денного прийому раз на добу, не повинні збільшувати дозу невірапіну, доки не зникне висипання. Локальний висип потребує ретельного спостереження (дивіться розділ 4.4). Початковий курс прийому раз на день не повинен тривати більш ніж 28 днів, далі слід застосовувати альтернативне лікування в зв'язку з можливим ризиком недовоекспозиції або опору.

Пацієнтам, які перервали курс прийому невірапіну більше ніж на 7 днів, слід поновлювати терапію з 14-денного початкового періоду у рекомендованій дозі з відповідним дозуванням.

Побічні реакції, які потребують переривати лікування невірапіном, дивіться у розділі 4.4.

#### Корекція дозування при захворюваннях нирок.

Пацієнти з кліренсом креатиніну > 20 мл/хв не потребують коригування дози (див розділ 5.2). Для дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок, яка потребує діалізу, рекомендовано приймати додатково дозу невімуну 200 мг, після кожної процедури діалізу.

#### Корекція дозування при ураженнях печінки.

Невірапін не слід призначати пацієнтам із тяжкою дисфункцією печінки (за класифікацією Чайлд-П'ю клас С, дивись розділ 4.3). Пацієнти з незначною та помірною дисфункцією печінки не потребують корекції дози (див. розділ 4.4 і 5.2).

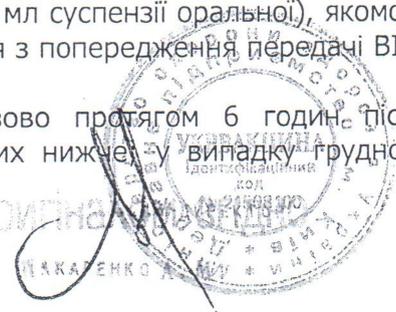
#### Корекція дозування для хворих літнього віку.

До сьогодні не було досконало вивчено вплив невімуну на людей віком старше 65 років.

#### Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до плода, дозування.

Вагітним жінкам призначають одноразово дозу 200 мг (20 мл суспензії оральної), якомога швидше після початку пологів (див. нещодавні дослідження з попередження передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини).

Новонародженій дитині невірапін призначають одноразово протягом 6 годин після народження, продовжуючи до 6 тижнів в дозах, вказаних нижче, у випадку грудного



вигодовування немовлята матерів, котрі не продовжували отримувати потрібну терапію після народження, повинні продовжувати отримувати невірапін до 1 тижня після припинення грудного вигодовування.

Вік	Доза в мг	Доза в мл Невіmun суспензія оральна 50 мг/5 мл
Від народження до 6 тижнів з вагою менше 2.5 кг	10 мг на день	1 мл на день
Від народження до 6 тижнів з вагою понад 2.5 кг	15 мг на день	1,5 мл на день
6 тижнів – 6 місяців	20 мг на день	2 мл на день
6-9 місяців	30 мг на день	3 мл на день
9 місяців до 1 тижня після припинення грудного вигодовування	40 мг на день	4 мл на день

#### 4.3 Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Невірапін не слід повторно призначати пацієнтам, яким раніше довелося припинити прийом цих ліків через тяжку форму висипань, а також через висипання, що супроводжувалися симптомами, які свідчать про генералізацію процесу або гіперчутливість через клінічні прояви гепатиту, спричиненого невірапіном.

Невірапін не призначають пацієнтам з тяжкою дисфункцією печінки (за класифікацією Чайлд-П'ю клас С) або з попередніми показниками аспартат амінотрансферази (АСТ) або аланін амінотрансферази (АЛТ) > 5 разів від верхньої межі норми (ВМН).

Рифампіцин а також інші рослинні препарати, що містять звіробій (*hypericum perforatum*), не слід застосовувати під час прийому невірапіну через ризик зниження концентрації невірапіну у плазмі крові та зменшення клінічних ефектів невірапіну (дивись розділ 4.5).

#### 4.4 Особливості застосування.

Для антиретровірусної терапії невірапін слід завжди призначати у комбінації принаймні з двома додатковими антиретровірусними засобами (дивись розділ 5.1). Не слід використовувати в якості єдиного активного антиретровірусного, так як монотерапія з будь-яким антиретровірусним може привести до розвитку резистентності вірусу. Невірапін затримується в крові протягом тривалого періоду часу після переривання або припинення лікування; в результаті субтерапевтична концентрація може викликати вірусну стійкість до невірапіну (дивись розділ 5.1).

Комбінована терапія з невірапіном не є ефективною для лікування ВІЛ-1; пацієнти можуть продовжувати хворіти внаслідок прогресування інфекції ВІЛ-1, включаючи умовно-патогенні інфекції.

Пацієнтам слід повідомляти, що ця антиретровірусна терапія не виключає ризику передачі ВІЛ-1 статевим шляхом або через заражену кров. Необхідно продовжувати застосовувати відповідні запобіжні заходи.

**Перші 18 тижнів терапії невірапіном є критичним періодом, протягом якого необхідно забезпечити пильний контроль стану пацієнтів, щоб виявити потенційно можливі тяжкі або загрозливі для життя шкірні реакції (включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз) або серйозну форму гепатиту чи печінкової недостатності. Найбільший ризик виникнення відхилень з боку печінки і шкірних реакцій існує у перші 6 тижнів терапії. Інтенсивний клінічний і лабораторний моніторинг, включаючи тести функції печінки, повинні виконуватися, з початку терапії і протягом перших 6 тижнів лікування. Проте після закінчення цього періоду ризик розвитку печінкових ускладнень ще існує, і стан пацієнта слід продовжувати контролювати через короткі проміжки часу.**

І. АКАРЕНКО Д. М.



Жінки зі збільшеною кількістю CD4 на початку лікування мають підвищений ризик розвитку печінкових побічних реакцій.

Ґрунтуючись на серйозних і загрозливих для життя випадках гепатотоксичності, що спостерігалися у контрольованих і неконтрольованих випробуваннях, невірапін не слід призначати жінкам, у яких показник CD4+ перевищує 250 клітин/мм<sup>3</sup>, або чоловікам із показником CD4+, більшим за 400 клітин/мм<sup>3</sup>, якщо користь від прийому препарату не перевищує ризик, пов'язаний з ним.

Пацієнтам, у яких розвиваються симптоми гепатиту, тяжкі шкірні реакції або реакції гіпер чутливості, слід припинити прийом невірапіну й одразу пройти медичне обстеження (дивись розділ 4.3). У деяких випадках печінкові ураження прогресують, незважаючи на припинення лікування.

Не слід поновлювати прийом невірапіну після прояву тяжких печінкових, шкірних реакцій або реакцій гіперчутливості. Дозу слід підбирати дуже ретельно, особливо протягом 14-денного початкового періоду (дивись розділ 4.2).

#### Шкірні реакції.

Перші 18 тижнів лікування, пацієнтам потрібно бути особливо обережними, приймаючи невірапін, через ризик шкірних реакцій. У пацієнтів, які отримували невірапін, спостерігалися тяжкі і загрозливі для життя шкірні реакції, включаючи летальні випадки. У разі виникнення окремих висипань слід також запровадити пильний контроль. Застосування невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта спостерігається сильний висип або висип, що супроводжується системними симптомами (такими як пропасниця, пухирі, ураження слизової оболонки рота, кон'юнктивіт, набряк обличчя, біль у м'язах або суглобах, загальний дискомфорт), включаючи синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Застосування невірапіну слід повністю припинити, якщо у пацієнта виникають реакції гіперчутливості, що характеризуються висипом із системними симптомами, артралгія, міалгія, лімфаденопатія а також вісцеральні ураження, такі як гепатит (при АСТ або АЛТ > 5 разів ВМН), еозинофілія, гранулоцитопенія і дисфункція нирок або інші ознаки вісцеральних уражень (див. розділ 4.3).

До факторів ризику розвитку шкірних реакцій належать недотримання встановленого режиму прийому дози 200 мг 1 разу на день (160-200 мг/м<sup>2</sup> для пацієнтів вагою менше 25 кг) протягом початкового періоду. Затримка між появою початкових симптомів і наданням медичної консультації може збільшити ризик серйозніших наслідків шкірних реакцій. При ВІЛ-терапії жінки мають більший ризик появи висипу, ніж чоловіки, незалежно від того, отримують вони терапію, до складу якої входить невірапін, чи ні.

Пацієнтам слід повідомити, що найчастішим проявом токсичності невірапіну є висипання і що потрібно **негайно звернутися** по медичну допомогу. Більшість випадків висипу, пов'язаного з невірапіном, виникає протягом перших 6 тижнів терапії, тому слід забезпечити пильний нагляд за станом пацієнта щодо появи висипу протягом цього періоду. Пацієнтів слід поінформувати, що у разі появи висипу протягом початкового 2 тижневого періоду доза підвищуватися не буде, доки висип не зникне. Режим дозування 200 мг 1 раз на добу триває не довше 28 днів, після чого слід перейти на альтернативний режим.

#### Печінкові реакції.

Лікарям і пацієнтам необхідно пильно стежити за появою будь-яких продромальних проявів або даних аналізів, що свідчать про гепатит, таких як анорексія, нудота, жовтяниця, білірубінурія, ахолічний кал або збільшення болючості печінки. Пацієнтів слід застерегти, що у разі виявлення цих ознак слід звернутися по медичну допомогу.

Якщо АСТ або АЛТ збільшується > 5 разів ВМН протягом лікування, застосування невірапіну слід негайно припинити. Якщо АСТ або АЛТ повернулися до своїх початкових рівнів і у пацієнта немає жодних клінічних ознак або симптомів гепатиту або загальних симптомів і якщо результати аналізів не свідчать про будь-які порушення функцій органів,

МАКАРЕНКО А. М.



можна поновити прийом невірапіну, ґрунтуючись на клінічних потребах і оцінці або виходячи з окремого випадку. Прийом невірапіну слід поновити з посиленням клінічним і лабораторним контролем, починаючи з початкової дози протягом 14 днів, після чого перейти на підтримуючу дозу 2 рази на день. У разі повторного виникнення відхилень у функції печінки застосування невірапіну слід припинити зовсім.

У разі виникнення клінічного гепатиту, який характеризується анорексією, нудотою, блюванням, жовтяницею і результатами лабораторних аналізів (такими як помірні або значні відхилення у показниках функції печінки (за винятком гамаглютамілтрансферази (ГГТ)), застосування невірапіну слід повністю припинити. Невірапін не слід повторно призначати пацієнтам, яким довелося припинити його прийом внаслідок розвиненого через невірапін клінічного гепатиту.

Невірапін не слід призначати пацієнтам, у яких АСТ або АЛТ до лікування > 5 разів ВМН до стабілізації початкового рівня АСТ або АЛТ < 5 разів ВМН (дивись розділ 4.3).

Якщо у пацієнта проявляються ознаки отруєння печінки (такі як анорексія, нудота, жовтяниця, білірубінурія, ахолічний кал, гепатомегалія або збільшення болючості печінки) чи гіперчутливість, потрібно звернутися за медичною допомогою.

Якщо пацієнт має помірну печінкова недостатність, або має гепатит В або гепатит С, якщо АСТ або АЛТ > 2,5 разів ВМН до або під час лікування, аналіз функції печінки слід проводити частіше протягом регулярних клінічних візитів.

Часто повідомлялося про безсимптомне підвищення рівня ферментів печінки, що не є обов'язковим протипоказанням для застосування невірапіну. Безсимптомне підвищення рівня гамаглютамілтрансферази (ГГТ) не є протипоказанням для продовження терапії.

Жінки і пацієнти зі збільшеною кількістю CD4 належать до групи підвищеного ризику розвитку печінкових реакцій. У жінок ризик розвитку печінкових реакцій, часто з появою висипань, у 3 рази більший, а пацієнти з підвищеним показником CD4 на початку прийому невірапіну зазнають більшого ризику розвитку печінкових реакцій.

#### Контрацепція.

Жінкам, які приймають Невіmun, не слід застосовувати гормональні методи контрацепції, окрім медроксипрогестерона ацетату як єдиного методу, оскільки невірапін може знижувати концентрацію цих засобів у плазмі крові. Тому, аби знизити ризик передачі ВІЛ-інфекції, рекомендується застосовувати бар'єрні методи контрацепції (наприклад презервативи).

#### Порушення ліпідного обміну.

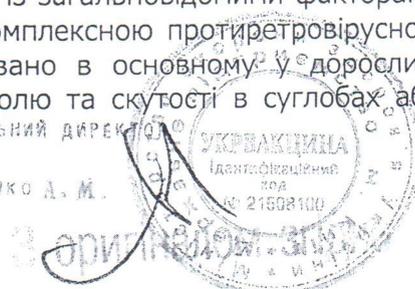
Комплексна протиретровірусна терапія супроводжувалася перерозподілом жиру (ліподистрофією) у ВІЛ-пацієнтів. Довгострокові наслідки цього явища наразі невідомі. Механізми ще не до кінця вивчені. У дорослих більш високий ризик ліподистрофії був пов'язаний з індивідуальними факторами, такими як літній вік, а також з умовами лікування: більш тривалий термін антиретровірусної терапії та пов'язані з цим порушення обміну речовин. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Рекомендується визначити рівень ліпідів в сироватці крові натщесерце і рівень глюкози в крові. З ліпідними порушеннями слід звертатися до лікаря (дивись розділ 4.8).

#### Остеонекроз.

Хоча етіологією остеонекроз зобов'язаний безлічі факторів (застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, важка імуносупресія, надмірний індекс маси тіла), він виникав у поодиноких випадках, особливо у пацієнтів із загальновідомими факторами ризику, прогресуючою ВІЛ-хворобою та/або тривалою комплексною протиретровірусною терапією. Донедавна це захворювання було зареєстровано в основному у дорослих. Пацієнтам рекомендовано звернутися до лікаря у разі болю та скрутості в суглобах або якщо виникають труднощі під час руху.

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР

МАКАРЕНКО А. М.



### Синдром імунної ре-активації.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із гострою імунною недостатністю у період впровадження комбінованої протівірусної терапії може виникнути запальна реакція на сапрофітну або умовно-патогенну флору і спричинити серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Зазвичай ці реакції спостерігаються протягом перших кількох тижнів або місяців з початку комбінованої протиретровірусної терапії. Прикладом може бути цитомегаловірусний риніт, генералізовані та/або фокальні мікобактеріальні інфекції та пневмонія *Pneumocystis carinii*. Слід проводити оцінку будь-яких запальних реакцій і у разі необхідності – розпочинати лікування.

### Інші застереження.

Невімун містить метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть викликати алергічні реакції (можливо, із затримкою), а також, у виняткових випадках, бронхоспазм.

### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Невірапін є індуктором метаболічних ферментів цитохрому печінки P450 (CYP3A, CYP2B) і може спричинити зниження плазмової концентрації інших супутньо призначених ліків, які значною мірою метаболізуються CYP3A чи CYP2B протягом 2-4 тижнів з моменту введення багатократної дози препарату.

На абсорбцію невірапіну не впливає прийом їжі, антациди чи лікарські препарати, які створені за допомогою алкалінового буферного препарату.

Більша частина інформації про взаємодію представлена у відсотковій зміні (геометрично середня) з інтервалом 90 % прогнозування (90 % PI). ND = не визначено, ↑=підвищений, ↓=знижений, ↔= ефект відсутній

Препарати за терапевтичною сферою	Взаємодія	Рекомендації стосовно супутнього прийому Невімуну
<b>ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
<b>Антиретровірусні препарати</b>		
<b>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</b>		
Абакавір	Немає взаємодії	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну з Абакавіром
Диданозин	Немає взаємодії	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну з Диданозином
Ламівудин 50 мг двічі на день	Немає взаємодії	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну з Ламівудином
Ставудин: 30/40 мг двічі на день	Незначна взаємодія	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну зі Ставудином
Тенофовір 300 мг один раз на день	Немає взаємодії	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну з Тенофовіром
Зидовудин 100 - 200 мг тричі на день	Незначна взаємодія	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну із Зидовудином
<b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI)</b>		
Ефавіренс 600 мг один раз на		Такий супутній прийом не

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР

МАКАРЕНКО А. М.



день		рекомендується, оскільки паралельний прийом ефавіренцу та Невімуму міг би призвести до підвищеного ризику появи побічних ефектів. Більш того, такий супутній прийом не покращує ефективність самого NNRTI.
------	--	--

*Інгібітор протеази*

Атазанавір/ритонавір 300/100 мг один раз на день 400/100 мг один раз на день	Атазанавір/ритонавір 300/100мг: Атазанавір/ритонавір AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Атазанавір/ритонавір C <sub>min</sub> ↓ 0.28 (0.20- 0.40) Атазанавір/ритонавір C <sub>max</sub> ↓ 0.72 (0.60 -0.86)	Супутній прийом з Невімумом атазанавіру та ритонавіру не рекомендований
	Атазанавір/ритонавір 400/100мг: Атазанавір/ритонавір AUC ↓ 0.81 (0.65 - 1.02 ) Атазанавір/ритонавір C <sub>min</sub> ↓ 0.41(0.27 -0.60) Атазанавір/ритонавір C <sub>max</sub> ↔ 1.02(0.85- 1.24) (у порівнянні з 300/100мг без Невірапіну) Невірапін AUC ↑ 1.25 (1.17 - 1.34) Невірапін C <sub>min</sub> ↑ 1.32 (1.22 - 1.43) Невірапін C <sub>max</sub> ↑ 1.17 (1.09 - 1.25)	

Дарунавір/ритонавір 400/100 мг двічі на день	Незначна взаємодія	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з Даруновіром
---	--------------------	---

Індінавір		Супутній прийом індінавіру та Невімуму не рекомендований. Прийом Індінавіру разом з ритонавіром дозволяється лише після клінічного дослідження
-----------	--	--

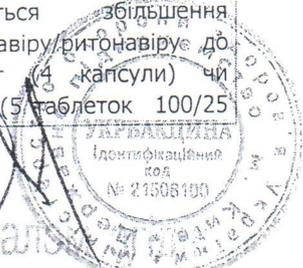
Фосампренавір 1.4 г двічі на день	Ампренавір AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Ампренавір C <sub>min</sub> ↓ 0.65(0.49-0.85) Ампренавір C <sub>max</sub> ↓ 0.75 (0.63-0.89)  Невірапін AUC ↑ 1.29 (1.19 - 1.40) Невірапін C <sub>min</sub> ↑ 1.34 (1.21 - 1.49) Невірапін C <sub>max</sub> ↑ 1.25 (1.14 - 1.37)	Невімум не слід вводити супутньо з фосампренавіром, якщо паралельно не застосовується ритонавір.
--------------------------------------	--	--

Фосампренавір/ритонавір 700/100 мг двічі на день	Ампренавір AUC ↔ 0.89(0.77-1.03) Ампренавір C <sub>min</sub> ↓ 0.81 (0.69-0.96) Ампренавір C <sub>max</sub> ↔ 0.97(0.85- 1.10)  Невірапін AUC ↑ 1.14 (1.05 - 1.24) Невірапін C <sub>min</sub> ↑ 1.22 (1.10 - 1.35) Невірапін C <sub>max</sub> ↑ 1.13 (1.03 - 1.24)	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з фосампренавіром/ ритонавіром
---	--	--

Лопінавір/ритонавір (капсули) 400/100 мг двічі на день	Дорослі: Лопінавір AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Лопінавір C <sub>min</sub> ↓ 0.54 (0.28-0.74) Лопінавір C <sub>max</sub> ↓ 0.81(0.62-0.95)	Рекомендується збільшення дози лопінавіру/ритонавіру до 533/133 мг (4 капсули) чи 500/125 мг (5 таблеток 100/25 мг)
---	---	---

КАКАРЕНКО А. М.

3 оригінали



		мг кожна) двічі на добу під час прийому їжі у комбінації з Невімуном.Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з лопінавіром.
Лопінавір/ритонавір розчин оральний 300/75 мг/м <sup>2</sup> двічі на день	Діти: Лопінавір AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Лопінавір C <sub>min</sub> ↓ 0.45 (0.25-0.82) Лопінавір C <sub>max</sub> ↓ 0.86 (0.64 - 1.16)	Щодо дітей, то слід вирішити питання про збільшення дози лопінавіру/ритонавіру до 300/75 мг/м <sup>2</sup> двічі на добу під час прийому їжі при супутньому прийомі невімуму, особливо для пацієнтів, у яких підозрюють знижену чутливість до лопінавіру/ритонавіру
Нелфінавір 750 мг тричі на день		Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з нелфінавіром
Ритонавір 600 мг двічі на день	Немає взаємодії	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з ритонавіром
Саквінавір/ритонавір	Доступні обмежені дані про супутній прийом саквінавіру, м'яких гелевих капсул, з ритонавіром, що не вказує на будь-яку клінічно значущу взаємодію між саквінавіром разом з ритонавіром та невірапіном	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з саквінавіром, який приймається паралельно з ритонавіром
Типранавір/ ритонавір 500/200 мг двічі на день	Не проводилося спеціального дослідження лікарської взаємодії. Обмежені дані дослідження за участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів, показали клінічно незначуще зниження на 20 % C <sub>min</sub> типранавіру	Оскільки типранавір та невірапін є гепатотоксичними, їх супутнє застосування не рекомендується

#### Вхідні інгібітори

Енфувіртид	Завдяки метаболічному шляху ,не очікується клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між енфувіртидом та Невірапіном.	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з енфувіртидом
Маравірок 300 мг один раз на день	Маравірок AUC ↔1.01 (0.6-1.55) Маравірок C <sub>min</sub> ND Маравірок C <sub>max</sub> ↔1.54(0.94-2.52) порівняно з історичним контролем  Концентрації невірапіну не вимірювались, не очікується жодного ефекту	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з маравіроком

#### Інгібітори інтегралі

Ралтегравір 400 мг двічі на день	Немає жодних клінічних даних. Завдяки метаболічному шляху ралтегравіру, не очікується клінічно фармакокінетичної взаємодії	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуму з ралтегравіром
----------------------------------	--	---

#### Антибіотики

Кларитроміцин 500 мг двічі на день	Кларитроміцин AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Кларитроміцин C <sub>min</sub> ↓ 0.44	Експозиція до кларитроміцину була значно знижена, а до 14-ОН метаболіту підвищена. Слід
------------------------------------	---	---

оригінал

И.А.КАРЕНКО А.



	<p>(0.30-0.64) Кларитроміцин <math>C_{max}</math> ↓ 0.77(0.69-0.86)</p> <p>Метаболіт 14-ОН Кларитроміцин AUC ↑ 1.42 (1.16-1.73) Метаболіт 14-ОН Кларитроміцин Метаболіт 14-ОН Кларитроміцин <math>C_{min} \leftrightarrow 0</math>(0.68-1.49) <math>C_{max}</math> ↑ 1.47 (1.21-1.80)</p> <p>Невірапін AUC ↑ 1.26 Невірапін <math>C_{min}</math> ↑ 1.28 Невірапін <math>C_{max}</math> ↑ 1.24</p> <p>Порівняно з історичним контролем</p>	<p>прийняти рішення щодо альтернативної терапії кларитроміцином при лікуванні пацієнта з процесом, викликаним мікобактерією avium комплекс, або avium-інтрацелюлярною бактерією, оскільки в цьому випадку активний метаболіт не є ефективним. Аналоговим препаратом, за допомогою якого можна продовжувати лікування є азитроміцин. До того ж рекомендується ретельний моніторинг відхилень з боку функції печінки.</p>
Рифабутин 150 чи 300 мг 1 раз на день	<p>Рифабутин AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Рифабутин <math>C_{min} \leftrightarrow 1.07</math>(0.84-1.37) Рифабутин <math>C_{max}</math> ↑ 1.28 (1.09-1.51)</p> <p>Метаболіт 25-О-дезацетилрифабутин AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Метаболіт 25-О-дезацетилрифабутин <math>C_{min}</math> ↑ 1.22 (0.86-1.74) Метаболіт 25-О-дезацетилрифабутин <math>C_{max}</math> ↑ 1.29 (0.98-1.68)</p> <p>Було повідомлено про клінічно незначуще збільшення кліренсу невірапіну (на 9 %) порівняно з історичними фармакокінетичними даними</p>	<p>Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невімуну з рифабутином. Проте, через високу суб'єктивну варіабельність у деяких пацієнтів може бути значне підвищення експозиції до рифабутину та підвищений ризик токсичності через рифабутин. Тому слід з обережністю застосовувати супутній прийом.</p>
Рифампіцин 600 мг 1 раз на день	<p>Рифампіцин AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Рифампіцин <math>C_{min}</math> ND Рифампіцин <math>C_{max}</math> ↔ 1.06(0.91-1.22) Невірапін AUC ↓ 0.42 Невірапін <math>C_{min}</math> ↓ 0.32 Невірапін <math>C_{max}</math> ↓ 0.50 порівняно з історичними даними</p>	<p>Невімун та рифампіцин не рекомендується приймати у комбінації (дивись розділ 4.4). Для лікування туберкульозу, можуть прийняти рішення про супутній прийом рифабутину замість невімуну</p>

### Противірикові препарати

Флюконазол 200 мг 1 раз на день	<p>Флюконазол AUC ↔ 0.94(0.88-1.01) Флюконазол <math>C_{min}</math> ↔ 0.93(0.86-1.01) Флюконазол <math>C_{max}</math> ↔ 0.92(0.85-0.99)</p> <p>Експозиція невірапіну: ↑ 100 % порівняно з історичними даними, коли вводився тільки невірапін</p>	<p>Через ризик підвищення експозиції до Невімуну слід бути обережним при супутньому прийомі лікарських засобів та слід ретельно перевіряти пацієнтів, враховуючи токсичність невірапіну</p>
Ітраконазол 200 мг 1 раз на день	<p>Ітраконазол AUC ↓ 0.39 Ітраконазол <math>C_{min}</math> ↓ 0.13 Ітраконазол <math>C_{max}</math> ↓ 0.62</p> <p>Не було клінічно значущих змін за</p>	<p>Слід вирішити питання про коригування дози ітраконазолу при супутньому прийомі цих двох препаратів</p>

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР

МАКАРЕНКО А. М.



	фармакокінетичними параметрами після додавання невірапіну	
Кетоконазол 400 мг 1 раз на день	Кетоконазол AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Кетоконазол C <sub>min</sub> ND Кетоконазол C <sub>max</sub> ↓ 0.56(0.42-0.73)  Рівні невірапіну у плазмі крові: ↑ 1.15 - 1.28 порівняно з історичним контролем	Кетоконазол та Невімін не рекомендується приймати супутньо

#### ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ПРЕПАРАТИ

Хінін	Хінін AUC ↓ 0.67 Хінін C <sub>max</sub> ↓ 0.64	Невірапін суттєво знижує концентрацію хініну та може знизити його ефективність у лікуванні малярії
Атоваквон Хлорохін Мефлохін Прогуніл Сульфадоксин Піриметамін	Клінічні випробування взаємодії попередньо не проводилися	Теоретично, взаємодія між цими препаратами та невірапіном незначна
Люмефантрин	Люмефантрин AUC ↑ 1.56 Люмефантрин C <sub>max</sub> ↑ 1.24	Попередні дослідження показують загострення побічних реакцій люміфантрину. Артеметер з невірапіном плюс люміфантрин при супутньому прийомі не потребують коригування дози (дивись також артемізинін та його похідні)
Артемізинін та його похідні	Клінічні випробування взаємодії попередньо не проводилися	Невірапін знижує концентрацію артемізиніну та його похідних, але клінічні наслідки цього явища невідомі

#### ПРОТИСУДОМНІ

Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн	Клінічні випробування взаємодії попередньо не проводилися	Концентрація невірапіну у поєднанні з протисудомними, як очікується, буде зменшено, що призводить до неефективності лікування; супутнього застосування слід уникати, якщо антиретровірусний (або протиепілептичний) ефект можна пильно спостерігати
--	---	---

#### АНТАЦИДИ

Циметидин	Не було клінічно значущих змін за фармакокінетичними параметрами після додавання циметидину Невірапін C <sub>min</sub> ↑ 1.07	Коригувати дозу не потрібно при супутньому прийомі Невіміну з циметидином
-----------	--	---

#### АНТИТРОМБОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Варфарин	Взаємодія між невірапіном та антитромботичним препаратом варфарином є складною, з потенціалом як до подовження, так і до зменшення часу коагуляції	Необхідно ретельно контролювати рівні антикоагуляції ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР КАКАРЕНКО А. М.
----------	--	---



при супутньому прийомі		
<b>КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Депо-медроксипрогестерону ацетат 150 мг кожні 3 місяці	Депо-медроксипрогестерону ацетат AUC ↔ Депо-медроксипрогестерону ацетат C <sub>min</sub> ↔ Депо-медроксипрогестерону ацетат C <sub>max</sub> ↔  Невірапін AUC↑ 1.20 Невірапін C <sub>max</sub> ↑1.20	Немає необхідності у коригуванні дози при супутньому прийомі Депо-медроксипрогестерону ацетат та Невімуну. Супутній прийом Невімуну не вплинув на ефекти депо-медроксипрогестерону ацетату щодо пригнічення овуляції
Етинілу естрадіол 35 мкг	Етинілу естрадіол AUC ↓ 0.80 (0.67-0.97) Етинілу естрадіол C <sub>min</sub> ND Етинілу естрадіол C <sub>max</sub> ↔ 0.94 (0.79-1.12)	Оральні гормональні контрацептиви не слід застосовувати як єдиний метод контрацепції жінкам, які приймають Невімун (дивись розділ 4.4) Не були встановлені відповідні дози для гормональних контрацептивів (пероральних або інших форм застосування), крім депо-медроксипрогестерону ацетат, у комбінації з Невімуном стосовно безпечності та ефективності
Норетиндрон 1 мг 1 раз на день	Норетиндрон AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) Норетиндрон C <sub>min</sub> ND Норетиндрон C <sub>max</sub> ↓ 0.84 (0.73-0.97)	
<b>ЗЛОВЖИВАННЯ НАРКОТИКАМИ</b>		
Метадон індивідуального дозування	Метадон AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Метадон C <sub>min</sub> ND Метадон C <sub>max</sub> ↓ 0.58 (0.50-0.67)	Повідомлялося про синдром відміни у пацієнтів, які супутньо приймали Невімун та метадон. Пацієнтам на підтримуючій терапії метадоном, які розпочинають прийом Невімуну, необхідно проводити контроль на предмет появи синдрому відміни, та слід відповідним чином провести коригування дози метадону
<b>РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Звіробій	Рівні невірапіну у сироватці крові можуть бути знижені завдяки супутньому прийому рослинного препарату «звіробій» ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Це відбувається через стимулювання звіробоєм ферментів метаболізму препарату та/або транспортних білків	Рослинні препарати, що містять звіробій, не комбінують з Невімуном (див.розділ 4.3). Ефект стимулювання може тривати ще щонайменше 2 тижні після припинення лікування звіробоєм

#### 4.6 Застосування у період вагітності або годування груддю.

##### Вагітність.

Значне число даних щодо вагітних жінок не вказує на жодну аномалію чи фето/неонатальну токсичність.

За необхідності можна розглянути питання про застосування НЕВІМУНУ під час вагітності. Адекватних і добре контрольованих досліджень лікування вагітних від ВІЛ-інфекції не проводилося (дивись розділ 5.3). Слід бути особливо обережними, призначаючи невірапін вагітним жінкам (дивись розділ 4.4). Гепатотоксичність частіше зустрічається у жінок з

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР  
УКРАЇНІНА  
ІНТЕРНАЦІОНАЛНА  
КОД  
№ 07608100  
3 оригінал

кількістю лімфоцитів CD4 вище 250 клітин/мм<sup>3</sup>; це слід брати до уваги при прийнятті терапевтичного рішення (дивись розділ 4.4).

Жінкам дітородного віку не слід покладатися на оральні контрацептиви в якості єдиного методу контрацепції, адже невірапін може знижувати концентрацію оральних гормональних контрацептивів у плазмі крові (дивись розділи 4.4 і 4.5).

#### Грудне вигодовування.

Невірапін легко проникає через плаценту і потрапляє в грудне молоко.

ВІЛ-інфікованим матерям не рекомендується годувати груддю, аби уникнути передачі вірусу. Тільки за певних обставин користь грудного вигодовування може переважати ризику. Останні офіційні дані (наприклад рекомендації ВООЗ) щодо лікування повинні бути ретельно розглянуті, перш ніж призначати пацієнтові лікування.

#### **4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.**

Окремі дослідження щодо здатності керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилися.

#### **4.8 Побічні реакції.**

Крім висипань і відхилень у лабораторних показниках функції печінки, найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з терапією невірапіном, що спостерігалися протягом усіх клінічних випробувань, були нудота, втома, гарячка, головний біль, блювання, діарея, біль у животі та міалгія. Зрідка терапія невірапіном може спричинити анемію або нейтропенію. У поодиноких випадках повідомлялося про артралгію як про автономне захворювання у пацієнтів, які отримували терапію, до схеми якої входить невірапін.

Найсерйознішими побічними реакціями були синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, тяжка форма гепатиту або тяжка печінкова недостатність і синдром гіперчутливості, що характеризується висипом, який супроводжується як загальними симптомами, такими як гарячка, артралгія, міалгія і лімфоаденопатія, так і вісцеральними ушкодженнями, такими як гепатит, еозинофілія, гранулоцитопенія і ниркова дисфункція. Перші 18 тижнів лікування є критичним періодом, який потребує пильного нагляду (дивись розділ 4.4).

Повідомлялося про наступні побічні реакції, що, можливо, пов'язані із застосуванням невірапіну. Зазначена частота ґрунтується на даних клінічних випробувань.

Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу:

дуже часті (> 1/10); часті (> 1/100 до <1/10); нечасті (> 1/1000 до <1/100); поодинокі (> 1/10 000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000).

#### **Дослідження**

*Загальні:* аномальні результати дослідження функції печінки.

Найчастіше в лабораторних аналізах спостерігаються такі відхилення від норми: підвищення рівня лабораторних показників функції печінки, включаючи АЛТ, АСТ, ГГТ, загальний білірубін і лужну фосфатазу. Дивіться також розділ 4.4

#### **З боку системи крові та лімфатичної системи**

часті – гранулоцитопенія,  
нечасті – анемія.

#### **З боку нервової системи**

часті – головний біль.

#### **З боку травного тракту**

часті – нудота, блювання, біль у животі, діарея.

#### **З боку шкіри і підшкірної клітковини** (дивись також розділ 4.4)

часті – висипання (13,6 %);

нечасті – синдром Стівенса-Джонсона (0,1 %), кропив'янка; поодинокі – токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк.

#### **З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини**

часті – біль у м'язах (міалгія);



поодинокі – біль у суглобах (артралгія),  
не вивчені- остеонекроз (дивись розділ 4.4)

### **Загальні розлади і порушення в місці введення**

часті – втома, гарячка;

невідомі – синдром імунної ре-активації (дивись розділ 4.4.)

### **З боку імунної системи**

часті – синдром гіперчутливості;

нечасті – анафілаксія, еозинофілія.

### **З боку гепатобіліарної системи**

часті – гепатит (1,4 %),

нечасті – жовтяниця,

поодинокі – печінкова недостатність/фулмінантний гепатит.

### **Метаболічні та порушення харчування**

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом жирової тканини і призводила до метаболічних порушень (дивись розділ 4.4).

## **4.9 Передозування.**

Антидот при передозуванні невірапіну невідомий. Повідомлялося про випадки передозування невірапіну в межах від 800 до 6000 мг/добу протягом 15 діб прийому. У пацієнтів спостерігалися набряки, вузлова еритема, втома, гарячка, головний біль, безсоння, нудота, інфільтрати у легенях, короткотривале запаморочення, блювання, підвищення рівня трансаміназ і зменшення маси тіла. Після припинення прийому невірапіну всі явища зникали.

## **5. Фармакологічні властивості.**

### **5.1 Фармакодинаміка.**

*Фармакологічна група.* Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), код АТС J05AG01.

#### *Механізм дії.*

Невірапін є неконкурентним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-1, але не спричиняє біологічно-значущу інгібуючу дію на ВІЛ-2 зворотної транскриптази, або на еукаріотичну ДНК-полімерази альфа, бета, гамма і дельта.

#### *Клінічна ефективність.*

Клінічні дослідження невірапіну продемонстрували значне зниження РНК ВІЛ в плазмі крові і збільшення кількості CD4 клітин при використанні в комбінації з іншими аналогами нуклеозидів, інгібіторами протеази, або обох.

Під час багатоцентрового відкритого рандомізованого дослідження (2 NEFA Study) у пацієнтів, які раніше не лікувалися за допомогою антиретровірусних препаратів, 220 пацієнтам було призначено невірапін 400 мг один раз на день, 387 невірапіну 200 мг два рази на день, від 400 до ефавіренцу один раз на день і 209 як до ефавіренцу так і до невірапіну, все в поєднанні з ламівудином та ставудином, протягом 48 тижнів. Неефективність лікування (первинна кінцева точка) була досягнута у 43,7% пацієнтів, які отримували невірапін один раз в день, 43,7%, що приймали невірапін два рази на день, 37,8%, що приймали ефавіренз і 53,1%, які приймали обидва препарати.

Антиретровірусна терапія невірапіном або ефавіренцем мала однакову ефективність, але побічні ефекти були різними.

Під час багатоцентрового відкритого рандомізованого дослідження (дослідницька група NEFA) у пацієнтів, які лікувалися за допомогою двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази і принаймні одним інгібітором протеази, і в яких подолання вірусу було досягнуто, пацієнтам замість інгібітора протеази призначили невірапін (155 пацієнтів), ефавіренз (156) та абакавір (149). Імовірність досягнення кінцевої точки (смерть

МАКАРЕНКО А. М.

оригіналом

прогресування СНІДу або збільшення рівня вірусної РНК вище 200 копій /мл) протягом 12 місяців склала 10% в групі невірапіну, 6% в групі ефавіренцу і 13% в групі абакавіру. Менша кількість пацієнтів в групі абакавіру (6%), ніж в групі невірапіну (17%) або в групі ефавіренцу (17%) припинили прийом досліджуваного препарату через побічні ефекти.

#### Перинатальна передача.

Під час дослідження HIVNET 012 в Уганді було оцінено ефективність невірапіну у профілактиці вертикальної передачі інфекції ВІЛ-1. Пари мати-немовля були рандомізовані для отримання пероральної дози невірапіну (мати: невірапіну 200 мг на початку пологів; дитина: невірапіну 2 мг/кг протягом 72 годин після народження), або ультракороткий пероральний прийом зидовудину (мати: зидовудину 600 мг на початку пологів і 300 мг кожні 3 години до пологів; дитяча доза зидовудину - 4 мг/кг два рази на день протягом 7 днів). Сукупна кількість ВІЛ-1 інфікованих немовлят в 14-16 тижнів становила 13,1% (n = 310) в групі невірапіну, в порівнянні з 25,1% (n = 308 в групі зидовудину (p = 0,00063).

Під час дослідження, проведеного в Малаві, за участю 3016 дітей на грудному вигодовуванні від матерів з ВІЛ-1 інфекцією, були порівнянні три схеми лікування: разова доза невірапіну плюс 1 тиждень зидовудину (контроль прийому) і тривала профілактика невірапіном або в поєднанні з зидовудином. На 9 місяці, рівень інфекції у немовлят, у яких контролювали прийом склала 10,6%. Для порівняння, рівень інфекції ВІЛ-1 у дітей раннього віку, у котрих була розширена схема лікування невірапіном склала 5,2% (z < 0,001), а у дітей раннього віку, у яких була розширена схема лікування невірапіном та зидовудином це було 6,4% (p = 0,002).

#### Стійкість до лікарського засобу.

Найбільш поширені мутації резистентності до невірапіну є Y181C, K103N і G190A. Всі ці мутації викликають опір високого рівня до невірапіну. У пацієнтів, яким не допомогла антиретровірусна терапія невірапіном, також може розвинутися перехресна резистентність до ефавіренцу і делавірдину (<http://hivdb.stanford.edu>). З іншого боку, пацієнти, яким не допомогла терапія, що включає в себе ефавіренз або делавірдин, як правило, мають вірус перехресної резистентності до невірапіну. Якщо неефективність терапії триває, подальші мутації резистентності будуть накопичуватися.

Опір високого рівня до невірапіну виникає при одноразовій дозі, що виявило подальшу високу поширеність мутацій резистентності під час прийому невірапіну для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. У зв'язку з тривалим періодом напіврозпаду невірапіну, період функціональної монотерапії невірапіну може спричинити припинення ефективної антиретровірусної терапії. Це може викликати резистентність до невірапіну і поставити під загрозу ефективність майбутньої терапії ННІЗТ (дивись розділ 4.4).

У дослідженні брали участь діти ВІЛ-інфікованих матерів, які отримували або плацебо, або одинарну дозу невірапіну для профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини, а потім подальше лікування за допомогою невірапіну в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. Дослідження показало зниження ефективності подальшого прийому невірапіну в складі комбінованої терапії у дітей раннього віку, які раніше отримували одну дозу невірапіну поодиночі.

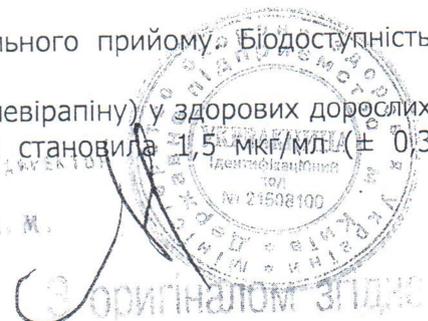
Дослідження, проведене серед 123 жінок, які отримали одну дозу невірапіну для профілактики ВІЛ від матері до дитини і які потім приймали невірапін в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами показало, що прийом однієї дози невірапіну поодиночі знижує ефективність подальшого прийому невірапіну в складі комбінованої антиретровірусної терапії.

#### **5.2 Фармакокінетика.**

**Абсорбція:** невірапін швидко всмоктується після перорального прийому. Біодоступність становить > 90 %.

**Після введення одноразової дози Невімуму 10 мл (100 мг невірапіну) у здорових дорослих пацієнтів, пікова концентрація невірапіну у плазмі крові становила 1,5 мкг/мл ( $\pm 0,3$**

МАКАРЕНКО А. М.



мкг/мл), а відповідне значення після багаторазового прийому становило 53 мкг/мл ( $\pm 11$  мкг/мл). Максимальне значення невірапіну склало 2,17 ( $\pm 0,87$ ) год.

Пікова концентрація невірапіну 5,7 мкг/мл та 3,7 мкг/мл у плазмі крові досягається за 4 години після прийому разової дози 200 мг. Після багаторазового прийому пікова концентрація невірапіну у межах дози від 200 до 400 мг/добу збільшується лінійно.

Постійна концентрація невірапіну досягається при прийомі 400 мг/добу. Максимальне значення невірапіну - 109 мкг год/мл. Довгострокова ефективність проявляється, швидше за все, у пацієнтів, у яких концентрація невірапіну перевищує 3,5 мкг/мл.

Розподіл: Невірапін є ліпофільним; обсяг розподілу становить 1,21 л/кг. Невірапін приблизно на 60 % зв'язується з білками плазми крові. Він легко проникає крізь плаценту і грудне молоко.

Невірапін біотрансформується через окислювальний метаболізм за участі цитохрому P450 до кількох гідроксильних метаболітів. Дослідження *in vitro* мікросом печінки людини дають підстави припускати, що окислювальний метаболізм невірапіну опосередковується безпосередньо ізоферментами цитохрому P450 з ряду CYP3A, хоча інші ізоферменти можуть відігравати вторинну роль. Препарат виводиться переважно із сечею (80%), лише < 3 % загальної дози виводиться у незмінному стані.

Невірапін є індуктором метаболічних ферментів цитохрому P450 печінки. У міру продовження лікування при дозі 200-400 мг/добу протягом 2-4 тижнів фармакокінетика характеризується приблизно 1,5-2-разовим збільшенням видимого кліренсу невірапіну порівняно з одноразовим прийомом. Ауто індукція також призводить до відповідного скорочення періоду на півжиття невірапіну у плазмі крові від приблизно 45 годин при разовій дозі до приблизно 25-30 годин після багаторазових доз 200-400 мг/добу.

Фармакокінетика невірапіну у ВІЛ-1-інфікованих дорослих не змінюється залежно від віку (у межах 18-68 років) або раси.

Особливі групи населення:

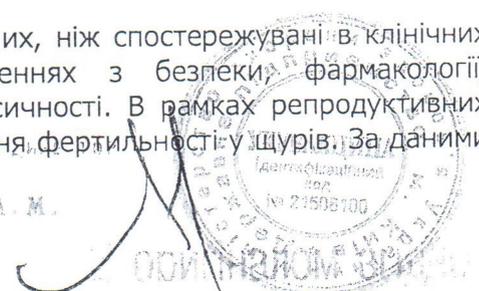
*Ниркова дисфункція.* Ниркова недостатність (незначна, помірна і тяжка) не призводить до будь-яких достовірних змін у фармакокінетиці невірапіну. Однак в осіб із термінальною стадією ниркової недостатності, що вимагає діалізу, протягом тижневого періоду експозиції спостерігалось скорочення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) невірапіну. Так само мало місце накопичення у плазмі крові метаболітів гідроксиневірапіну. Отже, для компенсації ефекту діалізу на кліренс невірапіну можна було підсилити терапію невірапіном додатковою його дозою у 200 мг після кожного сеансу діалізу. В інших випадках пацієнти з кліренсом креатиніну з 20 мл/хв не потребують корекції дози невірапіну.

*Порушення функції печінки.* Диспозиція невірапіну і 5 окисних метаболітів не змінювалася у хворих з легкою та важкою формою фіброзу печінки. У пацієнтів з фіброзом печінки концентрація невірапіну може бути до 2 разів вище, ніж звичайний середній рівень концентрації. Пацієнтів з порушенням функції печінки слід ретельно контролювати на предмет ознак токсичного медикаментозного впливу.

*Фармакокінетика у дітей:* Кліренс невірапіну збільшувався зі зростанням віку таким чином, що відповідає збільшенню площі поверхні тіла. 65 дітей із Замбії отримували дозування залежно від ваги (як це рекомендовано в розділі 4.2) у поєднанні з фіксованою дозою, що містить ставудин, ламівудин та невірапін, після чого в стаціонарних умовах була складена 12-годинна фармакокінетична крива. У порівнянні з попередніми даними, концентрація невірапіну була вище і більш мінлива, ніж у дорослих; оскільки недокомпенсація має гірші наслідки, ніж передозування, тому рекомендації дозування залишаються доцільними.

### 5.3 Доклінічні дані про безпеку

Доклінічні дані не виявили значної небезпеки для інших, ніж спостережувані в клінічних дослідженнях, засновані на традиційних дослідженнях з безпеки, фармакології, токсичності при багаторазовому дозуванні, і генотоксичності. В рамках репродуктивних токсикологічних дослідженнях було виявлено порушення фертильності у щурів. За даними



досліджень канцерогенності, невірапін індукує пухлини печінки у щурів і мишей. Ці дані, швидше за все, пов'язані з тим, що невірапін є сильним індуктором ферментів печінки, а не в зв'язку з генотоксичністю способу дії.

## **6. Фармацевтичні характеристики.**

### **6.1 Допоміжні речовини:**

Метилпарагідроксibenзоат  
Мікрокристалічна целюлоза  
Полісорбат 80  
Пропілпарагідроксibenзоат  
Симетикону емульсія  
Натрію сахаринат  
Сорбітолу розчин 70%  
Вода очищена  
Карбоксиметилцелюлоза натрію

### **6.2 Несумісність**

Не передбачена

### **6.3 Термін придатності**

24 місяці

### **6.4 Особливі запобіжні заходи для зберігання**

Не зберігайте при температурі вище 30°C. Зберігати в оригінальній упаковці. Суспензію для прийому всередину слід приймати протягом 1 місяця з моменту першого відкриття

### **6.5 Упаковка.**

По 100 мл, 240 мл у флаконі бурштинового кольору із поліетилентерефталату з мірним стаканчиком 10 мл у комплекті зі шприцем 2 мл та перехідним пристроєм (канюлею) у картонній пачці.

По 25 мл у флаконі бурштинового кольору із поліетилентерефталату з мірним стаканчиком 10 мл у комплекті зі шприцем 2 мл та перехідним пристроєм (канюлею) у картонній пачці.

По 10 мл у флаконі бурштинового кольору із поліетилентерефталату у комплекті зі шприцем 2 мл та перехідним пристроєм (канюлею) у картонній пачці.

### **6.6 Особливі запобіжні заходи для утилізації**

Будь-які невикористані продукти або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

## **7. ПОСТАЧАЛЬНИК**

Ципла Лімітед  
Мумбаї- Централ  
Мумбаї 400 008  
Махараштра  
Індія  
Тел.: + 91 22 25716031, 25716015  
E-mail: prc@cipla.com

## **8. ДОВІДКОВИЙ НОМЕР ВООЗ (Програма прекваліфікації) HA200**

ДИРЕКТОР  
МАКАРЕНКО А. М.



оригіналом злітку

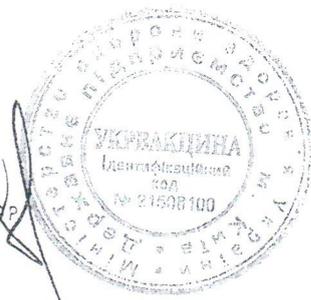
**9. ДАТА ПЕРШОЇ/ ОНОВЛЕНОЇ ПОПЕРЕДНЬОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ**

25 травня 2009 року

**10. ДАТА ОСТАННЬОЇ ПЕРЕВІРКИ ТЕКСТУ**

Вересень 2010. Розділ 6 оновлено у вересні 2012 року.

Головний директор  
МАКАРЕНКО А. М.



оригіналом згідно



Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ \_\_\_\_\_

Від \_\_\_\_\_

**NEVIMUNE**  
NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension  
NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension

NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension  
NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

№	Назва	Склад	Формування	Дозування	Термін придатності
1	NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension	150 mg/5 ml	Суспензія	150 mg/5 ml	36 місяців
2	NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension	300 mg/10 ml	Суспензія	300 mg/10 ml	36 місяців

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

№	Назва	Склад	Формування	Дозування	Термін придатності
1	NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension	150 mg/5 ml	Суспензія	150 mg/5 ml	36 місяців
2	NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension	300 mg/10 ml	Суспензія	300 mg/10 ml	36 місяців

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

№	Назва	Склад	Формування	Дозування	Термін придатності
1	NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension	150 mg/5 ml	Суспензія	150 mg/5 ml	36 місяців
2	NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension	300 mg/10 ml	Суспензія	300 mg/10 ml	36 місяців

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

№	Назва	Склад	Формування	Дозування	Термін придатності
1	NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension	150 mg/5 ml	Суспензія	150 mg/5 ml	36 місяців
2	NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension	300 mg/10 ml	Суспензія	300 mg/10 ml	36 місяців

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

№	Назва	Склад	Формування	Дозування	Термін придатності
1	NEVIMUNE 150 mg/5 ml suspension	150 mg/5 ml	Суспензія	150 mg/5 ml	36 місяців
2	NEVIMUNE 300 mg/10 ml suspension	300 mg/10 ml	Суспензія	300 mg/10 ml	36 місяців

ПАСПОРТ ЗАСОБІВ

Назва	NEVIMUNE
Склад	150 mg/5 ml suspension
Формування	Суспензія
Дозування	150 mg/5 ml
Термін придатності	36 місяців



ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР  
МАКАРЕНКО А. М.

0912