

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

### Регист

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

100 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг

АО «Фармасинтез», Россия

**Регистрационный номер:** ЛП-002554 от 31.07.2014

**Торговое название препарата:** Регист

**Международное непатентованное название**

**лекарственного препарата:** эфавиренз

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

#### **Действующее вещество:**

Эфавиренз 100,0 мг, 300,0 мг, 400,0 мг, 600 мг

#### **Вспомогательные вещества:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

**Дро:** бетадекс (бета-циклодекстрин) – 2,0 мг/ 6,0 мг/ 8,0 мг/ 12,0 мг; кальция стеарат – 1,0 мг/ 3, 0 мг/ 4,0 мг/ 6,0 мг; кросповидон - 12,0 мг/ 36,0 мг/ 48,0 мг/ 72,0 мг; натрия лаурилсульфат – 3,5 мг/ 10,5 мг/ 14,0 мг/ 21,0 мг; лактозы моногидрат – 62,0 мг/ 186,0 мг/ 248,0 мг/ 372,0 мг; повидон К 25 – 4,0 мг/ 12,0 мг/ 16,0 мг/ 24,0 мг; полисорбат-80 (Твин-80) – 1,5 мг/ 4,5 мг/ 6,0 мг/ 9,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 9,0 мг/ 27,0 мг/ 36,0 мг/ 54,0 мг.

**Оболочка пленочная:** Готовая водорастворимая пленочная оболочка – 5,0 мг/ 15,0 мг/ 20,0 мг/ 30,0 мг (Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)- 74,2 %, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) – 14,3 %, титана диоксид- 3,5 %, тальк-2,3%, краситель железа оксид красный-1,4%, краситель железа оксид желтый-4,3%).

### Описание

Для дозировки 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, с риской, с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета.

Для дозировок 300 мг, 400 мг, 600 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета.

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

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

**Код АТХ: J05AG03**

**Фармакологическое действие**

### **Фармакодинамика**

Эфавиренз представляет собой нуклеозидный

ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Эфавиренз является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы и существенно не ингибирует ВИЧ-2 обратную транскриптазу и клеточные ДНК-полимеразы человека (альфа, бета, гамма и дельта).

**Чувствительность ВИЧ in vitro.** Клиническая значимость чувствительности ВИЧ-1 к эфавирензу *in vitro* не установлена. Противовирусная эффективность эфавиренза *in vitro* оценивалась на лимфобластных клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови и культурах макрофагов/моноцитов. Концентрация эфавиренза, необходимая для 90 - 95 % ингибирования (IC<sub>90-95</sub>) адаптированных к лабораторным условиям штаммов дикого типа и клинических изолятов, резистентных к зидовудину, находится в пределах от 0,46 до 6,8 нмоль/л.

Эфавиренз демонстрировал синергическую активность в культуре клеток в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) зидовудином и диданозином и ингибитором протеазы индинавиром.

**Устойчивость.** Противовирусная эффективность эфавиренза в клеточной культуре в отношении разновидностей вируса с заменами аминокислот в обратной транскриптазе в позициях 48, 108, 179, 181 или 236, а также в отношении разновидностей с заменами аминокислот в протеазе была аналогична таковой в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными заменами, которые привели к появлению самой высокой устойчивости к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в позиции 100 (L100I, 17-22-кратная резистентность) и лизина на аспарагин в позиции 103 (K103N, 18-33-кратная резистентность). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусов к препарату наблюдалось в отношении разновидностей ВИЧ, экспрессирующих замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в обратной транскриптазе.

K103N является наиболее часто наблюдаемой заменой в обратной транскриптазе в вирусных изолятах, полученных от пациентов, у которых отмечалось существенное возрастание количества вирусных частиц после отмены лечения в клинических исследованиях эфавиренза в комбинации с индинавиром или в комбинации зидовудина с ламивудином. Также наблюдались замены в обратной транскриптазе в позициях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225, но реже и часто только в комбинации с K103N. Тип аминокислотных замен в обратной транскриптазе, связанных с устойчивостью к эфавирензу, не зависел от других противовирусных

препаратов, применявшихся в комбинации с эфавирензом.

**Перекрестная резистентность.** Изучение профилей перекрестной резистентности эфавиренза, невирапина и делавирдина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трем нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Два из трех исследованных делавирдин-устойчивых клинических изолятов обладали перекрестной резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в обратной транскриптазе в позиции 236, не обладал перекрестной резистентностью к эфавирензу.

Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеаров периферической крови пациентов, включенных в клинические исследования эфавиренза, у которых терапия была неэффективна, (увеличение количества вирусных частиц) были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предварительно были охарактеризованы как устойчивые к эфавирензу, оказались также устойчивыми к невирапину и делавирдину. Обнаружилось, что пять из этих устойчивых к ННИОТ изолятов содержали замену K103N или замену валина на изолейцин в позиции 108 (V108I) в обратной транскриптазе. Среди протестированных изолятов после неэффективной терапии эфавирензом, три изолята остались чувствительными к эфавирензу на клеточных культурах, а также обладали чувствительностью к невирапину и делавирдину.

Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензом и ингибиторами протеазы является низкой вследствие наличия различных ферментов-мишеней. Наличие перекрестной резистентности между эфавирензом и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы также маловероятно вследствие различных участков связывания с мишенью и различных механизмов действия.

### **Фармакокинетика**

#### **Всасывание**

У здоровых добровольцев максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) эфавиренза в плазме крови 1,6 - 9,1 мкМ достигалась через 5 часов после однократного перорального приема препарата в дозах от 100 мг до 1600 мг. Дозозависимое увеличение максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) и площади под кривой «концентрация-время» отмечалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг; при этом пропорциональная зависимость степени увеличения данных показателей от дозы не достигалась, из чего можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время

достижения C<sub>max</sub> в плазме (3-5 часов) не изменялось после многократного приема препарата, и равновесная концентрация в плазме достигалась через 6-7 дней.

У ВИЧ-инфицированных пациентов в период стабильного состояния средние показатели C<sub>max</sub>, минимальной концентрации (C<sub>min</sub>) и площади под кривой «концентрация-время» имеют линейную зависимость от суточной дозы. У 35 пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг один раз в сутки, C<sub>max</sub> при достижении равновесной концентрации составляла 12,9 ± 3,7 мкМ, C<sub>min</sub> - 5,6 ± 3,2 мкМ, площадь под кривой «концентрация-время» - 184 ± 73 мкМ в час.

#### **Влияние пищи на всасывание**

Эфавиренз может приниматься независимо от приема пищи. Прием эфавиренза вместе с пищей может усилить его действие и привести к увеличению частоты побочных реакций. Биодоступность однократной дозы эфавиренза 600 мг у здоровых добровольцев увеличивалась при приеме таблеток вместе с пищей с нормальным или высоким содержанием жиров на 22 % и 17 % соответственно по сравнению с приемом той же дозы препарата натощак. Эфавиренз рекомендуется принимать перед сном натощак.

#### **Распределение**

Эфавиренз в высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 99,5- 99,75 %), прежде всего с альбумином. У ВИЧ-инфицированных пациентов (N = 9), которые получали эфавиренз в дозах от 200 до 600 мг один раз в сутки в течение, по меньшей мере, одного месяца, концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляла от 0,26 до 1,19 % (в среднем 0,69 %) от соответствующей концентрации в плазме крови. Данный показатель приблизительно в 3 раза превышает концентрацию не связанной с белками (свободной) фракции эфавиренза в плазме крови.

#### **Метаболизм**

Клинические исследования и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксированных производных, которые затем связываются с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов. В основном данные метаболиты неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* позволяют предположить, что изоферменты CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболит эфавиренза. Исследования *in vitro* показали, что эфавиренз в концентрациях, соответствующих таковым в плазме, ингибирует изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* эфавиренз

не ингибировал изофермент CYP2E1 и ингибировал изоферменты CYP2O6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих таковые в клинической практике.

Было показано, что эфавиренз индуцирует ферменты системы цитохрома P450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. При многократном приеме 200-400 мг в сутки в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции препарата, чем предполагалось (на 22-42% ниже) и более короткий окончательный период полувыведения - 40 - 55 часов (период полувыведения однократной дозы составляет 52 - 76 часов). Степень индукции изофермента CYP3A4 сходна при введении доз эфавиренза 400 мг и 600 мг. Фармакокинетические интерактивные исследования показали, что ежедневный прием 400 мг или 600 мг эфавиренза в комбинации с индинавиром не является причиной дальнейшего снижения площади под кривой «концентрация-время» индинавира в сравнении со случаями, когда назначалась доза эфавиренза 200 мг.

#### **Выведение**

Эфавиренз имеет относительно большой период полувыведения, который составляет от 52 до 76 часов после приема однократной дозы и 40 - 55 часов после длительного применения. В моче обнаруживается приблизительно 14 - 34% меченной изотопом дозы эфавиренза, менее 1% дозы эфавиренза выделяется почками в неизменном виде.

#### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

##### **Печеночная недостаточность**

При однократном приеме эфавиренза наблюдалось двукратное увеличение его периода полувыведения у одного пациента с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), что указывает на повышенную степень кумуляции в таких случаях. При многократном приеме эфавиренза не было выявлено значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами контрольной группы. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о том, влияют ли средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетику эфавиренза (см. раздел «Противопоказания», «С осторожностью»).

##### **Почечная недостаточность**

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизменном виде почками выделяется менее 1% дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел «Особые указания»).

##### **Пол и расовая принадлежность**

У мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности, фармакокинетические

параметры эфавиренза сходные.

##### **Возраст**

Каких-либо фармакокинетических различий у пациентов 65 лет и старше и молодых пациентов не выявлено, хотя клинические исследования эфавиренза не включали достаточного количества пациентов 65 лет и старше.

##### **Дети**

Применение эфавиренза у детей в возрасте до 3 лет и пациентов с весом менее 13 кг не изучалось. Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими. У 49 детей, получавших дозу эфавиренза, эквивалентную 600 мг (доза рассчитывалась исходя из массы тела),  $C_{max}$  составила 14,2 мкМ,  $C_{min}$  - 5,6 мкМ и площадь под кривой «концентрация-время» - 218 мкМ в час.

##### **Показания к применению**

В составе комбинированной противовирусной терапии для лечения взрослых, подростков и детей старше 3 лет, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

##### **Противопоказания**

- гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата;

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);

- дети младше 3 лет или с массой тела менее 13 кг;

- одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, бепридилем, мидазоломом, триазоломом и алкалоидами спорыньи, поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предосторожностей для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания);

- одновременный прием с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы, другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);

- одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), поскольку при этом возможно снижение концентрации эфавиренза в плазме крови и снижение его клинического эффекта.

##### **С осторожностью**

- пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики;

- при назначении эфавиренза пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации

Чайлд-Пью);

- при назначении эфавиренза пациентам, имеющим судороги ( в т.ч. в анамнезе) (см. раздел «Особые указания»);

- пациенты, получающие сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал (необходимо осуществлять периодический контроль из концентраций в крови) (см. раздел «Особые указания»).

##### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Адекватных и хорошо контролируемых исследований эфавиренза у беременных женщин не проводилось. Эфавиренз не следует использовать во время беременности, за исключением случаев, когда его применение необходимо (потенциальная польза для матери превышает риск для плода, и нет других соответствующих лечебных альтернатив). Женщинам, принимающим эфавиренз, следует избегать наступления беременности. В дополнение к пероральным или другим гормональным контрацептивам следует применять другие надежные методы контрацепции, в том числе на протяжении 12 недель после прекращения лечения эфавирензом.

Неизвестно, выделяется ли эфавиренз с грудным молоком человека. Поскольку данные исследования на животных свидетельствуют о том, что препарат может проникать в грудное молоко, женщинам, принимающим эфавиренз в период лактации, кормление грудью не рекомендуется. При любых обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ.

##### **Способ применения и дозы**

Внутрь, препарат рекомендуется принимать перед сном натощак.

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

**Взрослые:** по 600 мг один раз в сутки в составе комбинированной терапии с ингибиторами протеазы и/или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

##### **Комбинированная терапия:**

При применении одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, доза эфавиренза должна быть увеличена до 800 мг/сутки. При назначении одновременно с эфавирензом коррекции дозы рифампицина не требуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

При одновременном применении эфавиренза и вориконазола, следует увеличить поддерживающую дозу вориконазола до 400 мг каждые 12 часов и снизить дозу эфавиренза до 300 мг один раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными препаратами»). После прекращения терапии вориконазолом должна применяться первоначальная доза эфавиренза (600 мг).

**Сопутствующая антиретровирусная терапия:** эфавиренз должен применяться в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

**Подростки и дети с массой тела 40 кг и более:** по 600 мг один раз в сутки в составе комбинированной терапии с ингибитором протеазы и/или НИОТ.

**Дети в возрасте 3 лет и старше с массой тела от 13 до 40 кг:** Рекомендации по применению эфавиренза с ингибитором протеазы и/или НИОТ приведены в таблице 1.

##### **Таблица 1.**

**Дозы для детей при назначении эфавиренза один раз в сутки**

Масса тела (кг)	Доза (мг)
от 13 - до < 15	200
от 15 - до < 20	250
от 20 - до < 25	300
от 25 - до < 32,5	350
от 32,5 - до < 40	400

Применение эфавиренза у детей в возрасте до 3 лет и пациентов с весом менее 13 кг не изучалось.

##### **Пациенты с почечной недостаточностью**

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизменном виде почками выделяется менее 1 % дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел «Особые указания»).

##### **Пациенты с печеночной недостаточностью**

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы эфавиренза не требуется. При этом пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления дозозависимых нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы. (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, применение препарата не рекомендуется, так как на данный момент времени недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы.

##### **Побочное действие**

В целом эфавиренз хорошо переносится. Побочные эффекты возможно причинно-связанные с применением препарата, представлены ниже.

Частота явлений определяется с помощью следующего допущения: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10000, < 1/1 000); очень редко (< 1/10000).

##### **Нарушения со стороны иммунной системы**

Нечасто: реакции гиперчувствительности

##### **Нарушения психики**

Часто: патологические сновидения, беспокойство,

депрессия, бессонница  
 Нечасто: склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, мания, параноидальное поведение, психоз, суицидальные намерения, суицидальная попытка  
 Редко: бред, невроз, смерть вследствие суицида  
**Нарушения со стороны нервной системы**  
 Часто: нарушения мозжечковой координации и равновесия, расстройство внимания, головокружение, головные боли, сонливость  
 Нечасто: тревожное возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, судороги, нарушение мышления, тремор  
**Нарушения со стороны эндокринной системы**  
 Нечасто: гинекомастия  
**Нарушения со стороны обмена веществ**  
 Часто: гипертриглицеридемия  
 Нечасто: гиперхолестеринемия  
**Нарушения со стороны органа зрения**  
 Нечасто: нечеткость зрительного восприятия  
**Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения**  
 Нечасто: вертиго, шум в ушах  
**Со стороны дыхательной системы**  
 Редко - одышка  
**Со стороны сердечно-сосудистой системы**  
 Редко - ощущение сердцебиения  
**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**  
 Часто: боли в животе, диарея, тошнота, рвота  
 Нечасто: панкреатит, асимптоматическое повышение активности сывороточной амилазы  
**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей**  
 Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)  
 Нечасто: острый гепатит  
 Редко: печеночная недостаточность  
**Со стороны опорно-двигательного аппарата**  
 Нечасто: миалгия, артралгия, миопатия, остеонекроз  
**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**  
 Очень часто: сыпь  
 Часто: кожный зуд  
 Нечасто: многоморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона  
 Редко: фотоаллергической дерматит  
**Общие расстройства**  
 Часто: повышенная утомляемость  
 Нечасто: астеня, «приливы» крови к коже лица  
**Синдром восстановления иммунитета**  
 У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала проведения комбинированной антиретровирусной терапии может увеличиться риск возникновения воспалительных реакций на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) наблюдались на фоне восстановления

иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникнуть через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).

**Липоистрофия и метаболические нарушения**  
 Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жира тела (диподистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истощение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, ее накопление во внутрибрюшинном пространстве, внутренних органах, задней части шеи («горб бизона») и гипертрофию грудных желез. Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

**Дети и подростки:** тип и частота нежелательных явлений у детей в целом аналогична таковой у взрослых, за исключением сыпи, которая у детей встречается чаще, чем у взрослых, и более выражена. Назначение соответствующих блокаторов H1-гистаминовых рецепторов детям до начала терапии эфавирензом с целью профилактики сыпи может быть целесообразным.

**Передозировка**  
 У некоторых пациентов, случайно принявших эфавиренз в дозе 600 мг 2 раза в сутки, наблюдалось усиление симптомов со стороны нервной системы. У одного пациента наблюдались непроизвольные мышечные сокращения. В случае передозировки эфавирензом лечение должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих контроль основных показателей жизнедеятельности организма и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Для выведения неабсорбированного препарата можно использовать активированный уголь. Специфического антидота для лечения передозировки эфавирензом не существует. Поскольку эфавиренз активно связывается с белками, маловероятно, что с помощью диализа возможно значительное удаление препарата из крови.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**  
 Эфавиренз *in vivo* является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и УДФ-ГТ1А1. Концентрация в плазме крови соединений, которые являются субстратами для данных изоферментов, может снижаться при одновременном применении с эфавирензом. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9, однако *in vitro* также наблюдалось ингибирование данных изоферментов. До конца эффект при одновременном применении эфавиренза с соединениями, которые являются субстратами для данных изоферментов, не ясен. Экспозиция эфавиренза может уменьшиться при применении препарата одновременно с некоторыми

лекарственными препаратами (например, ритонавиром) или пищевыми продуктами (например, с грейпфрутовым соком), которые ингибируют изоферменты CYP3A4 или CYP2B6. Соединения или растительные препараты (например, содержащие экстракт Гинго Билоба, а также зверобой продырявленный), которые индуцируют данные изоферменты, могут приводить к снижению концентрации эфавиренза в плазме крови. Одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, противопоказан. Одновременный прием с экстрактами Гинго Билоба не рекомендуется.

**Противопоказанная комбинированная терапия**  
 Противопоказано одновременное применение эфавиренза с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, бепридилом, мидазоламом, триазололом и алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин или метилэргоновин), поскольку ингибирование их метаболизма эфавирензом может вызвать серьезные, угрожающие жизни последствия (см. «Противопоказания»).

**Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*):** применение препаратов/продуктов, содержащих зверобой продырявленный пациентам, принимающим эфавиренз противопоказано. Концентрация эфавиренза в плазме крови может снижаться при одновременном применении со зверобоем продырявленным, поскольку он вызывает индукцию ферментов и/или транспортных белков, ответственных за метаболизм лекарственных средств. Если пациент уже принимает препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный, то применение последнего следует отменить, проверить концентрацию вируса в крови и, если это возможно, концентрацию эфавиренза в крови. После отмены препаратов/продуктов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация эфавиренза может повыситься и тогда потребуются коррекция дозы эфавиренза. Влияние зверобоя продырявленного, связанное с индукцией ферментов, может сохраняться в течение не менее 2 недель после его отмены (см. «Противопоказания»).

**Другие взаимодействия**  
 Взаимодействия между эфавирензом и ингибиторами протеазы ВИЧ, другими антиретровирусными препаратами, помимо ингибиторов протеазы ВИЧ, а также между эфавирензом и лекарственными препаратами, не относящимися к группе антиретровирусных препаратов, указаны в приведенной ниже таблице 2. Увеличение значения показателя обозначается стрелкой «↑», уменьшение значения — стрелкой «↓», если показатель остается без изменений — стрелкой «↔». При необходимости 90% и 95% доверительные интервалы представлены в скобках. Обычно исследования проводились на здоровых добровольцах, если только специально не оговаривается другая информация.

Таблица 2. Взаимодействия между эфавирензом и другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты (дозы)	Динамика AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> (%) и доверительные интервалы, если применимо <sup>a</sup> (механизм)	Рекомендации касающиеся возможности одновременного приема с эфавирензом
<b>Противовирусные [ВИЧ] средства</b>		
<b>Ингибиторы протеазы ВИЧ</b>		
Атазанавир/ритоनावир/эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/100 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки), (все препараты принимались во время приема пищи)	Атазанавир: AUC: ↔* (от ↓ 9- до ↑10), C <sub>max</sub> : ↑17% (от ↑8- до ↑27), C <sub>min</sub> : ↓42% (от ↓31- до ↓51)	Одновременное применение эфавиренза с атазанавиром/ритоनावиром не рекомендуется. Если требуется совместное назначение атазанавира с ННИОТ,
Атазанавир/ритоनावир/эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/200 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки), все препараты принимались во время приема пищи)	Атазанавир: AUC: ↔*/** (от ↓10- до ↑26), C <sub>max</sub> : ↔*/** (от ↓5- до ↑26), C <sub>min</sub> : ↑12%*/** (от ↓16- до ↑49) (индукция CYP3A4). *При сравнении с атазанавиром 300 мг/ритоनावиром 100 мг 1 раз в сутки вечером без эфавиренза. Такое снижение C <sub>min</sub> атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. **Основано на историческом сравнении.	необходимо рассмотреть целесообразность увеличения дозы атазанавира и ритонавира до 400 мг и 200 мг соответственно, в комбинации с эфавирензом, с обеспечением тщательного клинического мониторинга.
Дарунавир/ритоनावир/эфавиренз (300 мг 2 раза в сутки*/100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Дарунавир: AUC: ↓13%, C <sub>min</sub> : ↓31%, C <sub>max</sub> : ↓15% (индукция CYP3A4) Эфавиренз: AUC: ↑21%, C <sub>min</sub> : ↑17%, C <sub>max</sub> : ↑15% (ингибирование)	Одновременный прием эфавиренза и дарунавира/ритоавира (800 мг/100 мг 1 раз в сутки) может привести к снижению C <sub>min</sub> дарунавира. Если эфавиренз
* ниже рекомендованной дозы. Подобные		

результаты ожидаются и при применении в рекомендованных дозах.	СУР3А4)	необходимо применять одновременно с дарунавиrom/ритоनावиrom, следует применять комбинацию дарунавиrom/ритоनावиrom в режиме 600 мг/100 мг 2 раза в сутки. Однако такую комбинацию следует назначать с осторожностью. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Фосампренавиrom/ритоनावиrom/Эфавиrom (700 мг 2 раза в сутки/100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Фосампренавиrom/нелфинавиrom/эфавиrom	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Фосампренавиrom/саквинавиrom/эфавиrom	Взаимодействие не изучалось.	Использование такой комбинации не рекомендуется, поскольку ожидается значительное снижение концентрации обоих ингибиторов протеазы ВИЧ.
Индинавиrom/эфавиrom (800 мг каждые 8 часов/200 мг 1 раз в сутки)	Индинавиrom: AUC: ↓31 % (от 8- до 47%), C <sub>min</sub> : ↓40 %. Сходное снижение C <sub>min</sub> индинавиrom наблюдалось, когда индинавиrom назначался в дозе 1000 мг каждые 8 часов совместно с эфавиromом 600 мг 1 раз в сутки.	Хотя клиническая значимость снижения концентрации индинавиrom не установлена, наблюдавшееся фармакокинетическое взаимодействие должно приниматься во внимание при выборе режима терапии, включающего

	(Индукция СУР3А4) Эфавиrom: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.	одновременно эфавиrom и индинавиrom. Коррекции дозы эфавиrom не требуется, если он назначается с индинавиrom или с индинавиrom/ритоनावиrom. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Индинавиrom/ритоनावиrom/эфавиrom (800 мг 2 раза в сутки/100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Индинавиrom: AUC: ↓25 % (от ↓16- до ↓32) <sup>b</sup> , C <sub>max</sub> : ↓17 % (от ↓6-до ↓26) <sup>b</sup> , C <sub>min</sub> : ↓50 % (от ↓40-до ↓59) <sup>b</sup> Эфавиrom: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.	См. выше.
Лопинавиrom/ритоनावиrom в мягких капсулах или в растворе для приема внутрь/эфавиrom	Существенное снижение экспозиции лопинавиrom.	При одновременном назначении с эфавиromом следует рассмотреть целесообразность увеличения доз лопинавиrom и ритонавиrom в мягких капсулах или растворе для приема внутрь на 33% (по 4 капсулы/~6,5 мл 2 раза в сутки вместо 3 капсул/5 мл 2 раза в сутки). Однако следует соблюдать осторожность, поскольку такая коррекция дозы для некоторых пациентов может
Лопинавиrom/ритоनावиrom в таблетках + эфавиrom (400/100 мг 2 раза в сутки +600 мг 1 раз в сутки)	Концентрация лопинавиrom: ↓30-40 % Концентрация лопинавиrom после приема 500/125 мг 2 раза в сутки + 600 мг 1 раз в сутки аналогична таковой после приема лопинавиrom/ритоनावиrom 400/100 мг 2 раза в сутки без эфавиromа.	

		оказаться недостаточной. Доза лопинавиrom и ритонавиrom в таблетках должна быть увеличена до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавиromом 600 мг 1 раз в сутки. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Нелфинавиrom/эфавиrom (750 мг каждые 8 часов/600 мг 1 раз в сутки)	Нелфинавиrom: AUC: ↑20 % (от ↑8- до ↑34), C <sub>max</sub> : ↑21 % (от ↑10- до ↑33) Данная комбинация обычно хорошо переносится.	Коррекция режима дозирования препаратов не требуется.
Ритонавиrom/эфавиrom (500 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Ритонавиrom: AUC утром: ↑18 % (от ↑6- до ↑33). AUC вечером: ↔. C <sub>max</sub> утром: ↑24 % (от ↑12-до ↑38). C <sub>max</sub> вечером: ↔. C <sub>min</sub> утром: ↑42 % (от ↑9-до ↑86) <sup>b</sup> . C <sub>min</sub> вечером: ↑24 % (от ↑3-до ↑50) <sup>b</sup> . Эфавиrom: AUC: ↑21 % (от ↑10-до ↑34), C <sub>max</sub> : ↑14 % (от ↑4-до ↑26), C <sub>min</sub> : ↑25 % (от ↑7- до ↑46) <sup>b</sup> (ингибирование СУР-обусловленного метаболизма). При приеме эфавиromа в комбинации с ритонавиromом по	При назначении эфавиromа с ритонавиromом в низких дозах следует учитывать возможность увеличения частоты связанных с эфавиromом нежелательных явлений вследствие возможного фармакодинамиического взаимодействия

	500 мг или 600 мг 2 раза в сутки	переносимость была плохая (например, наблюдались головокружение, тошнота, парестезия, повышение активности «печеночных» ферментов). Достаточные данные о переносимости эфавиromа в комбинации с ритонавиromом в низких дозах (по 100 мг 1 или 2 раза в сутки) отсутствуют.
Саквинавиrom/ритоनावиrom/эфавиrom	Взаимодействие не изучалось	Из-за отсутствия сведений невозможно дать рекомендаций по изменению режима дозирования. Применение эфавиromа в сочетании с саквинавиromом, применяемым в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ, не рекомендуется.
<b>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</b>		
Маравиromк/эфавиrom (100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Маравиromк: AUC <sub>12</sub> : ↓45 % (от ↓38- до ↓51), C <sub>max</sub> : ↓51 % (от ↓37- до ↓62) Концентрации эфавиromа не измерялись, взаимодействие не ожидается.	См. инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входит маравиromк.
<b>Ингибитор интегразы ВИЧ</b>		
Ралтегравиrom/эфавиrom (400 мг однократная)	Ралтегравиrom: AUC: ↓36 % C <sub>12</sub> : ↓21 %, C <sub>max</sub> : ↓36 %	Коррекции дозы ралтегравиromа не требуется.

доза/-)	(индукция UGT1A1)	
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</b>		
НИОТ/эфа 3	Исследования взаимодействия эфа и препаратов из группы НИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, зидовудином и тенофовира дизопроксил фумаратом. Клинически значимые взаимодействия не предполагаются, поскольку метаболизм препаратов из группы НИОТ протекает путями, отличными от таковых для эфа, и маловероятно, что они будут конкурировать за одни и те же метаболизирующие ферменты и пути выведения.	Коррекции режима дозирования не требуется.
ННИОТ/эфа виренз	Взаимодействие не изучалось	Поскольку применение двух ННИОТ не обеспечивает преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности, одновременное применение эфа и другого лекарственного средства из группы ННИОТ не рекомендуется.
<b>Противовирусные лекарственные средства для</b>		

<b>лечения гепатита С</b>		
Боцепревир/эфа виренз (800 мг 3 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Боцепревир: AUC: ↔ 19%, C <sub>max</sub> : ↔ 8%, C <sub>min</sub> : ↓44% (индукция СУР3А) Эфа: AUC: ↔ 20%, C <sub>max</sub> : ↔ 11%	Клиническая значимость уменьшения концентрации боцепревира в плазме крови не установлена.
Телапревир/эфа виренз (1125 мг каждые 8 часов/600 мг 1 раз в сутки)	Телапревир (относительно к 750 мг каждые 8 часов): AUC: ↓18% (от ↓8- до ↓27), C <sub>max</sub> : ↓14% (от ↓3- до ↓24), C <sub>min</sub> : ↓25% от 4- до ↓34) % Эфа: AUC: ↓18% (от ↓10-до ↓26), C <sub>max</sub> : ↓24% (от ↓15- до ↓32), C <sub>min</sub> : ↓10% (от ↑1-до ↓19) % (индукция СУР3А на фоне приема эфа)	При одновременном приеме эфа и теллапревира следует увеличить с 750 мг до 1125 мг каждые 8 часов.
<b>Антибиотики</b>		
Азитромицин/эфа виренз (600 мг 1 раз в сутки/400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется
Кларитромицин/эфа виренз (500 мг 2 раза в сутки/400 мг 1 раз в сутки)	Кларитромицин: AUC: ↓39 % (от ↓30-до ↓46), C <sub>max</sub> : ↓26 % (от ↓15- до ↓35) Кларитромицин 14- гидроксиметаболит: AUC: ↑34 % (от ↑18- до ↑53), C <sub>max</sub> : ↑49 % (от ↑32- до ↑69) Эфа: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↑11 % (от ↑3- до ↑19) (Индукция СУР3А4) Кожная сыпь	Клиническая значимость изменений концентрации кларитромицина в плазме крови не установлена. Вместо кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина. Коррекции режима дозирования

	наблюдалась у 46% неинфицированных добровольцев, одновременно принимавших эфа и кларитромицин.	эфа не требуется.
Другие антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин)/эфа виренз	Взаимодействие не изучалось.	Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.
<b>Противотуберкулезные лекарственные средства</b>		
Рифабутин/эфа виренз (300 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Рифабутин: AUC: ↓38 % (от ↓28- до ↓47), C <sub>max</sub> : ↓32 % (от ↓15- до ↓46), C <sub>min</sub> : ↓45 % (от ↓31- до ↓56) Эфа: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↓12 % (от ↓24-до ↑1) (Индукция СУР3А4)	Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%, если планируется одновременное применение с эфой. Следует также рассмотреть возможность удвоения дозы рифабутина при применении рифабутина 2 или 3 раза в неделю в комбинации с эфой.
Рифампицин/эфа виренз (600 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Эфа: AUC: ↓26 % (от ↓15- до 36), C <sub>max</sub> : ↓20 % (от ↓11- до ↓28), C <sub>min</sub> : ↓32 % (от 15- до ↓46) (индукция СУР3А4 и СУР2В6)	Если эфа применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточную дозу эфа следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить экспозицию, сходную с таковой при применении эфа в суточной дозе

		600 мг без рифампицина. Клинический эффект от подобной коррекции режима дозирования эфа до конца не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ. Коррекции режима дозирования рифампицина не требуется.
<b>Противогрибковые лекарственные средства</b>		
Итраконазол/эфа виренз (200 мг каждые 12 часов/600 мг 1 раз в сутки)	Итраконазол: AUC: ↓39 % (от ↓21- до ↓53), C <sub>max</sub> : ↓37 % (от ↓20-до ↓51), C <sub>min</sub> : ↓44 % (от ↓27-до ↓58) (снижение концентраций итраконазола обусловлено индукцией СУР3А4 на фоне приема эфа)	Поскольку невозможно дать рекомендаций по изменению режима дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов.
Позаконазол/эфа виренз --/400 мг 1 раз в сутки	Позаконазол: AUC: ↓50%, C <sub>max</sub> : ↓45 % (индукция УДФ- глюкуронирова	Следует избегать одновременного применения позаконазола и эфа,

	ния).	если только ожидаемая польза для пациента не превышает возможный риск.
Вориконазол/эфавиренз (200 мг 2 раза в сутки/400 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: ↓77 %, C <sub>max</sub> : ↓61 % Эфавиренз: AUC: ↑44 %, C <sub>max</sub> : ↑38 %	При одновременном применении эфавиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена на 50%, т.е. до 300 мг 1 раз в сутки. Если применение вориконазола будет прекращено, то доза эфавиренза должна быть восстановлена до начальной.
Вориконазол/эфавиренз (400 мг 2 раза в сутки/300 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: ↓7 % (от ↓23- до ↑13)*, C <sub>max</sub> : ↑23 % (от ↓1- до ↑53)* Эфавиренз: AUC: ↑17 % (от ↑6- до ↑29)***, C <sub>max</sub> : ↔ *По сравнению с 200 мг 2 раза в сутки при применении в монотерапии **По сравнению с 600 мг 1 раз в сутки при применении в монотерапии (конкурентное ингибирование окислительного метаболизма)	Если применение вориконазола будет прекращено, то доза эфавиренза должна быть восстановлена до начальной.
Флуконазол/эфавиренз (200 мг 1 раз в сутки/400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется
Кетоконазол и другие противогрибковые средства - производные имидазола	Взаимодействие не изучалось.	Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.
<b>Противомаларийные лекарственные средства</b>		
Артемизинин/люмефантрин + эфавиренз (20/120 мг, 6 приемов по 4 таблетки в течение 3	Артемизинин: AUC: ↓51%, C <sub>max</sub> : ↓21% Дигидроартемизинин: AUC: ↓46%, C <sub>max</sub> : ↓38%	Возможно снижение антималарийного эффекта вследствие снижения концентрации

дней/600 мг 1 раз в сутки)	Люмефантрин: AUC: ↓21%, C <sub>max</sub> : ↔ Эфавиренз: AUC: ↓17%, C <sub>max</sub> : ↔ (Индукция CYP3A4)	артемизинина и люмефантрин при одновременном применении с эфавирензом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эфавиренза с артемизинином и люмефантрином.
Атовахон/прогуанил/эфавиренз (250/100 мг однократно/600 мг 1 раз в сутки)	Атовахон: AUC: ↓75% (от ↓62- до ↓84), C <sub>max</sub> : ↓44% (от ↓20- до ↓61) Прогуанил: AUC: ↓43% (от ↓7- до ↓65), C <sub>max</sub> : ↔	По возможности следует избегать одновременного применения атовахона/прогуанила с эфавирензом.
<b>Антацидные лекарственные средства</b>		
Антациды, содержащие алюминия гидроксид - магния гидроксид - симетикон /эфавиренз (30 мл однократная доза/400 мг однократная доза) Фаматидин/эфавиренз (40 мг однократная доза /400 мг однократная доза)	Ни антациды, ни фаматидин не оказывают неблагоприятного влияния на всасывание эфавиренза.	Маловероятно, что при применении эфавиренза с лекарственными средствами, которые влияют на pH желудочного содержимого, изменится всасываемость эфавиренза.
<b>Анксиолитики</b>		
Лоразепам/эфавиренз (2 мг однократная доза/600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам: AUC: ↑7 % (от ↑1- до ↑14), C <sub>max</sub> : ↑16 % (от ↑2- до ↑32) Эти изменения не расцениваются как клинически значимые.	Коррекции режима дозирования не требуется.
<b>Антикоагулянты</b>		
Варфарин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	Может потребоваться

Аценокумарол/эфовиренз	Возможно как увеличение, так и уменьшение концентрации и эффектов варфарина или аценокумарола под влиянием эфовиренза.	коррекция режима дозирования варфарина или аценокумарола на фоне совместного приема с эфовирензом.
<b>Противосудорожные лекарственные средства</b>		
Карбамазепин/эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Карбамазепин: AUC: ↓27 % (от ↓20- до ↓33), C <sub>max</sub> : ↓20 % (от ↓15- до ↓24), C <sub>min</sub> : ↓35 % (от ↓24- до ↓44) Эфовиренз: AUC: ↓36 % (от ↓32- до ↓40), C <sub>max</sub> : ↓21 % (от ↓15- до ↓26), C <sub>min</sub> : ↓47 % (от ↓41- до ↓53) (снижение концентрации карбамазепина вследствие индукции CYP3A4; снижение концентрации эфовиренза вследствие индукции CYP3A4 и CYP2B6). C <sub>ss</sub> , AUC, C <sub>max</sub> и C <sub>min</sub> фармакологически активного метаболита карбамазепина эпоксида остаются неизменными. Не изучено фармакокинетическое взаимодействие приема высоких доз эфовиренза и карбамазепина	Отсутствуют данные, на основании которых можно разработать рекомендации по режиму дозирования. Следует рассмотреть возможность применения другого противосудорожного средства. Рекомендуется проводить периодический контроль концентрации карбамазепина в плазме крови.
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные лекарственные	Взаимодействие не изучалось. Возможно как уменьшение, так и увеличение в	Если эфовиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами,

средства, являющиеся изоферментами CYP450	плазме крови концентраций фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP450, если вышеперечисленные препараты применяются одновременно с эфовирензом.	являющимися субстратами изоферментов CYP450, необходимо осуществлять периодический мониторинг концентраций противосудорожных препаратов в крови.
Вальпроевая кислота/эфавиренз (250 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого влияния на фармакокинетику эфовиренза не выявлено. Ограниченные данные показывают, что клинически значимое влияние на фармакокинетику вальпроевой кислоты отсутствует.	Коррекции дозы эфовиренза не требуется. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков.
Вигабатрин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимые взаимодействия маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками в неизменном виде и вряд ли будут конкурировать с метаболитизирующими ферментами и путями выведения эфовиренза.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Габапентин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимые взаимодействия маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками в неизменном виде и вряд ли будут конкурировать с метаболитизирующими ферментами и путями выведения эфовиренза.	Коррекции режима дозирования не требуется.
<b>Антидепрессанты</b>		
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>		

Сертралин/эфа- виренз (50 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин: AUC: ↓39 % (от ↓27-до ↓50), C <sub>max</sub> : ↓29 % (от ↓15- до ↓40), C <sub>min</sub> : ↓46 % (от ↓31- до ↓58) Эфавиренз: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↑11 % (от ↑6- до ↑16), C <sub>min</sub> : ↔ (Индукция CYP3A4)	Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Пароксетин/эфа- виренз (20 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокине- тического взаимодейств- ия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Флуоксетин/эфа- виренз	Взаимодейст- вие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мощным ингибитором CYP2D6, можно ожидать, что флуоксетин также не будет взаимодейств- овать с эфавирензом.	Коррекции режима дозирования не требуется
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадреналина, допамина)</b>		
Бупропион/эфа- виренз (150 мг однократная доза (продолгованно о действия)/600 мг 1 раз в сутки)	Бупропион: AUC: ↓55% (от ↓48-до ↓62), C <sub>max</sub> : ↓34% (от ↓21- до ↓47) Гидроксибуп- ропион:	Увеличение дозы бупропиона должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна

	AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↑50% (от ↑20- до ↑80) (индукция CYP2B6)	превышать максимально рекомендуемую дозу. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
<b>Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов</b>		
Цетиризин/эфа- виренз (10 мг однократно/600 мг 1 раз в сутки)	Цетиризин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓24% (от ↓18% до ↓30%) Данные изменения не расценивают- ся как клинически значимые. Эфавиренз: клинически значимого фармакокине- тического взаимодейств- ия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
<b>Сердечно-сосудистые препараты</b>		
<b>Блокаторы "медленных" кальциевых каналов (БМКК)</b>		
Дилтиазем/эфа- виренз (240 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем: AUC: ↓69 % (от ↓55-до ↓79), C <sub>max</sub> : ↓60 % (от ↓50- до ↓68), C <sub>min</sub> : ↓63 % (от ↓44- до ↓75) Деацетилдил- тиазем: AUC: ↓75 % (от ↓59- до ↓84), C <sub>max</sub> : ↓64 % (от ↓57-до ↓69), C <sub>min</sub> : ↓62 % (от ↓44-до ↓75) N- монодесмети- лдилтиазем: AUC: ↓37 % (от ↓17-до ↓52), C <sub>max</sub> : ↓28% (от ↓7- до ↓44), C <sub>min</sub> : ↓37 %	Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема). Коррекции дозы эфавиренза не требуется.

	(от ↓17- до ↓52) Эфавиренз: AUC: ↑11 % (от ↑5-до ↑18), C <sub>max</sub> : ↑16 % (от ↑6- до ↑26), C <sub>min</sub> : ↑13 % (↑1- ↑26) (индукция CYP3A4) Увеличение фармакокине- тических параметров эфавиренза не было расценено как клинически значимое.	
Верапамил, нифедипин и фелодипин	Взаимодейст- вие не изучалось. Если эфавиренз применяется одновременн- о с каким- либо препаратом из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4, возможно снижение концентраци- й блокатора «медленных» кальциевых каналов в плазме крови.	Вопрос о необходимости коррекции доз блокаторов «медленных» кальциевых каналов решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению блокаторов «медленных» кальциевых каналов).
<b>Гиполипидемические лекарственные средства</b>		
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>		
Аторвастатин/эфа- виренз (10 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Аторвастатин : AUC: ↓43% (от ↓34 до ↓50) C <sub>max</sub> : ↓12% (от ↓1 до ↓26) 2-гидроксиат	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться

	орвастатин: AUC: ↓35% (от ↓13 до ↓40) C <sub>max</sub> : ↓13% (от ↓0 до ↓23) 4-гидроксиат орвастатин: AUC: ↓4% (от ↓0 до ↓31) C <sub>max</sub> : ↓47% (от ↓9 до ↓ 51) Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы: AUC: ↓34% (от ↓21 до ↓41) C <sub>max</sub> : ↓20% (от ↓2 до ↓26)	коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина). Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Правастатин/эфа- виренз (40 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Правастатин: AUC: ↓40% (от ↓26 до ↓57) C <sub>max</sub> : ↓18% (от ↓59 до ↑12)	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина). Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Симвастатин/эфа- виренз (40 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Симвастатин: AUC: ↓69% (от ↓62 до ↓73) C <sub>max</sub> : ↓76% (от ↓63 до ↓79) Симвастатин кислота: AUC: ↓58% (от ↓39 до ↓68) C <sub>max</sub> : ↓51% (от ↓32 до ↓58) Общая активность ингибиторов	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина). Коррекции дозы эфавиренза не

	ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓60% (от ↓52 до ↓68) C <sub>max</sub> : ↓62% (от ↓55 до ↓78) (индукция СУР3А4) При одновременном применении эфавиренза с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC и C <sub>max</sub> эфавиренза не изменяются.	требуется.
Розувастатин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном неизмененным виде через желудочно-кишечный тракт с желчью, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.	Коррекции режима дозирования не требуется.
<b>Гормональные контрацептивы</b>		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/эфавиренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓8% (от ↑14 до ↓25) Норелгестромин (активный метаболит): AUC: ↓64% (от ↓62 до ↓67) C <sub>max</sub> : ↓46% (от ↓39 до ↓52) C <sub>min</sub> : ↓82%	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.

	(от ↓79 до ↓85) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: ↓83% (от ↓79 до ↓87) C <sub>max</sub> : ↓80% (от ↓77 до ↓83) C <sub>min</sub> : ↓86% (от ↓80 до ↓90) (индукция метаболизма) Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов не известна.	
Пролонгированного действия для внутримышечного введения: Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/эфавиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	В течение 3 месяцев исследования взаимодействия лекарственных препаратов не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров медроксипрогестерона между добровольцами, принимавшими АРВТ, включающую эфавиренз, и добровольцами, которые не принимали АРВТ. Сходные результаты были получены	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.

	также другими исследователями, хотя концентрации медроксипрогестерона в плазме крови во втором исследовании различались в большей степени. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эфавиренз + депо-медроксипрогестерона ацетат, оставались низкими, что соответствовало подавлению овуляции.	
Имплант: Этоногестрел/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижение экспозиции этоногестрела (индукция СУР3А4). Были получены отдельные сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при применении этоногестрела у пациенток, принимавших эфавиренз.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.

<b>Иммунодепрессанты</b>		
Иммунодепрессанты, метаболизирующиеся с участием СУР3А4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижение экспозиции иммунодепрессанта (индукция СУР3А4). Вряд ли можно ожидать, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренза.	Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. Рекомендуется тщательный мониторинг концентраций иммунодепрессанта в крови в течение не менее 2 недель (до установления стабильных концентраций) с момента начала терапии эфавирензом или с момента ее отмены.
<b>Опиоиды</b>		
Метадон/эфавиренз (стабильная поддерживающая доза, 35–100 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Метадон: AUC: ↓52% (от ↓33 до ↓66) C <sub>max</sub> : ↓45% (от ↓25 до ↓59) (индукция СУР3А4) В ходе исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, было установлено, что одновременное применение эфавиренза и метадона приводило к снижению концентрации и метадона в плазме крови и к появлению	Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.



	симптомов отмены опиатов. Чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены, дозу метадона увеличивали в среднем на 22%.	
Бупренорфин/наллоксон/эфапиренз	Бупренорфин : AUC: ↓50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Эфапиренз: Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено.	Несмотря на снижение экспозиции бупренорфина, случаев проявления симптомов отмены у пациентов не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы ни одного лекарственного средства при одновременном назначении бупренорфина и эфапиренза.

<sup>a</sup> 90% доверительные интервалы, если только не указано другое.

<sup>b</sup> 95% доверительные интервалы.

УДФ - уридиндифосфат.

ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза.

#### Особые указания

Эфапиренз не должен использоваться в качестве единственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции, а также не должен добавляться в качестве единственного средства к неэффективной схеме терапии.

На фоне проведения терапии нельзя исключить риск передачи ВИЧ-инфекции другим лицам во время сексуального контакта или через кровь. В связи с этим следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Одновременное применение эфапиренза с фиксированными комбинациями, содержащими эфапиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат не рекомендуется, если только не требуется коррекции дозы (например, при одновременном применении с рифампицином). При назначении препаратов, которые следует принимать одновременно с эфапирензом, врач должен обратиться к соответствующим «Инструкциям по медицинскому применению» по данным препаратам. В случае, если прием какого-либо антиретровирусного препарата в составе

комбинированной терапии отменяется в связи с подозрением на непереносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных препаратов. Прием всех отмененных антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов непереносимости. Прерываемая монотерапия с последующими повторными приемами антиретровирусных препаратов не рекомендуется из-за повышенной вероятности селекции мутагенных вирусов, устойчивых к терапии.

Применение эфапиренза с экстрактами Гинго Билоба не рекомендуется.

Прием эфапиренза вместе с пищей может усилить его действие и привести к увеличению частоты побочных реакций. Поэтому препарат рекомендуется применять перед сном натощак.

*Кожная сыпь:* в клинических исследованиях эфапиренза сообщается о легко и умеренно выраженных высыпаниях, которые обычно исчезают при продолжении терапии. Прием соответствующих блокаторов H1-гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикостероидных препаратов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению сыпи. Тяжелая форма сыпи, сопровождаемая волдырями, десквамацией или образованием язв, наблюдалась менее чем у 1 % пациентов, принимавших эфапиренз. Многоморфная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречалась в 0,14 % случаев. Если у пациентов возникает тяжелая форма сыпи, сопровождаемая возникновением волдырей, десквамацией с вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, необходимо немедленно прекратить прием эфапиренза. В случае прекращения терапии эфапирензом необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема других антиретровирусных средств, чтобы избежать появления резистентного к терапии вируса.

Сыпь наблюдалась у 26 детей из 57 (46 %), получавших эфапиренз в течение 48 недель, у трех пациентов наблюдалась тяжелая форма сыпи. Назначение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов до начала терапии эфапирензом у детей с целью профилактики возникновения сыпи может быть целесообразным.

*Симптомы со стороны психики:* имеются данные о возникновении нежелательных явлений со стороны психики у пациентов, получавших эфапиренз. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики. Также имеются пострегистрационные данные о случаях суицида, бредовых идеях и психозоподобном поведении. Пациентов необходимо предупредить о том, что, если у них развиваются данные симптомы, они должны немедленно связаться со своим врачом. Врач

должен определить возможную связь этих симптомов с приемом эфапиренза, и, если эта связь подтверждается, оценить соотношение риска для пациента при продолжении терапии и потенциальной пользы от приема препарата (см. раздел «С осторожностью»).

*Симптомы со стороны нервной системы:* у пациентов, получающих эфапиренз в дозе 600 мг один раз в сутки в рамках клинических исследований, часто наблюдаются следующие симптомы: головокружение, бессонница, сонливость, снижение концентрации внимания, патология сновидений, а также встречаются и другие нежелательные явления. Симптомы со стороны нервной системы обычно наблюдаются в течение первого или второго дня терапии и в большинстве случаев исчезают после первых 2-4 недель. Пациентов необходимо проинформировать о том, что такие симптомы, если они появляются, обычно исчезают при продолжении терапии и не являются признаком возможных нарушений со стороны психики, которые встречаются реже.

*Синдром восстановления иммунитета:*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, подобные реакции наблюдаются в первые недели или месяцы после начала антиретровирусной терапии. Наиболее значимые примеры — цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (прежнее название — *Pneumocystis carinii*). Любые симптомы воспаления необходимо выявлять и при необходимости назначать лечение. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникнуть через много месяцев после начала терапии.

*Липодистрофия и метаболические нарушения*

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жира тела (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истощение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, ее накопление во внутрибрюшинном пространстве, внутренних органах, задней части шеи («горб бизона») и гипертрофию грудных желез. Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

*Остеонекроз*

Отмечались случаи остеонекроза, особенно у

пациентов с общепринятыми факторами риска (прием кортикостероидов, употребление алкоголя, острая иммуносупрессия, повышенный индекс массы), ВИЧ инфекцией на поздней стадии или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу при возникновении боли в суставах, скованности в суставах или затруднении движения.

#### Особые группы пациентов

*Заболевания печени:* эфапиренз противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести, поскольку на данный момент времени недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы. Вследствие интенсивного метаболизма эфапиренза под действием системы цитохрома P450 и ограниченным клиническим опытом применению эфапиренза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, препарат следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (см. раздел «С осторожностью»). При этом пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления дозозависимых нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы. Также через определенные интервалы времени следует проводить лабораторные анализы для оценки состояния печени. Безопасность и эффективность эфапиренза не подтверждена у пациентов со значимыми нарушениями печени в анамнезе. Пациенты с хроническим гепатитом В и С, принимающие комбинированную антиретровирусную терапию (АРВТ), входят в группу риска развития тяжелых нежелательных реакций со стороны печени, которые могут привести к летальному исходу. У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический активный гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при комбинированной АРВТ, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной схемой. У пациентов с ухудшением течения заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных трансаминаз, превышающим более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии эфапирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности. В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены АРВТ.

При одновременном применении других лекарственных средств с известной гепатотоксичностью рекомендуется проводить контроль активности «печеночных» ферментов. Пациентам с гепатитом В или С при назначении комбинированной противовирусной терапии следует

также руководствоваться инструкциями по применению назначаемых препаратов для лечения гепатита В или С.

**Почечная недостаточность:** фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако, в связи с тем, что в неизменном виде почками выводится менее 1 % количества эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза.

Опыт применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует, поэтому у этой группы пациентов при применении препарата рекомендуется ведение мониторинга с целью оценки безопасности терапии.

**Пациенты пожилого возраста:** поскольку небольшое количество пожилых пациентов включалось в клинические исследования, предположить, что действие препарата на пациентов пожилого возраста отличается от такового у молодых пациентов, не представляется возможным (см. раздел Фармакокинетика).

**Дети:** применение эфавиренза у детей младше 3 лет или с весом менее 13 кг не исследовалось. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у очень маленьких детей фармакокинетика эфавиренза может быть изменена.

**Судороги:** у пациентов, получавших эфавиренз, судороги наблюдались крайне редко, включая пациентов с наличием судорог в анамнезе. У пациентов, получающих сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, необходимо осуществлять периодический контроль их концентраций в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, имеющим судороги в анамнезе (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»).

**«Печеночные» ферменты:** у пациентов с диагностируемым или подозреваемым гепатитом В и С в анамнезе и пациентов, принимающих препараты, ассоциирующиеся с токсическим воздействием на печень, рекомендуется проводить регулярный контроль активности «печеночных» ферментов. У пациентов с устойчивым увеличением активности сывороточных трансаминаз, превышающей в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии эфавирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности (см. раздел «Побочное действие»).

**Холестерин:** у пациентов, принимающих эфавиренз должен проводиться мониторинг концентрации холестерина в крови (см. раздел «Побочное действие»).

**Взаимодействие с тестом на каннабиноиды:** эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами, однако имеются сообщения о ложноположительных результатах анализа мочи на

каннабиноиды у неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренз. Ложноположительные результаты тестирования наблюдались только при проведении анализа CEDIA DAU Multi-Level THC, который используется для скрининга, и не наблюдались при проведении других анализов на каннабиноиды, включая тесты, применяемые для подтверждения положительных результатов.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.**

Не проводилось исследований, направленных на изучение влияния на способность вождения автомобиля и работы с устройствами. Эфавиренз может вызывать головокружение, нарушение внимания, и/или бессонницу. Пациентов следует предупредить, что если у них появятся любые из этих симптомов, им следует избегать вождения автомобиля и управления устройствами.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 100,0 мг, 300,0 мг, 400,0 мг, 600 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняя ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся. По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **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 производственной площадки:

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

#### **Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО "Фармасинтез", Россия, 664040,

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

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25

