

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Регаст, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Регаст, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Регаст, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Регаст, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эфавиренз.

Регаст, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Регаст, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг эфавиренза.

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

Регаст, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг эфавиренза.

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

Регаст, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мг эфавиренза.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Регаст, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета.

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

Регаст, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета.

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

Регаст, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета.

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

Регаст, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Эфавиренз должен назначаться в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами.

Режим дозирования

Взрослые

Эфавиренз назначается по 600 мг 1 раз в сутки в составе комбинированной терапии с ингибиторами протеазы и/или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

Коррекция доз

Если эфавиренз применяется одновременно с вориконазолом, доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза должна быть уменьшена до 300 мг 1 раз в сутки. После прекращения терапии вориконазолом должна применяться первоначальная доза эфавиренза (600 мг) (см. раздел 4.5).

Если эфавиренз применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, доза эфавиренза должна быть увеличена до 800 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась,

однако, в связи с тем, что в неизмененном виде почками выделяется менее 1 % дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел 4.4).

Пациенты, с нарушением функции печени

У пациентов с заболеваниями печени легкой степени тяжести коррекции дозы эфавиренза не требуется. При этом пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет развития нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы (см. разделы 4.3, 4.4).

Не рекомендуется применение эфавиренза у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, поскольку на данный момент времени недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы.

Дети

Дети в возрасте от 3 лет

Препарат назначается в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ и/или НИОТ. Для детей от 3 лет дозы подбираются в зависимости от массы тела (см. Таблицу 1). Препарат может назначаться только тем детям, которые могут проглатывать таблетки.

Таблица 1. Дозы для детей при назначении препарата эфавиренза 1 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
от 40 и более	600

Дети младше 3 лет или массой тела менее 13 лет

Безопасность и эффективность применения препарата у детей младше 3 лет или массой тела менее 13 кг не установлены.

Способ применения

Внутрь, препарат рекомендуется принимать перед сном натощак.

Прием эфавиренза во время приема пищи может увеличить экспозицию эфавиренза и привести к увеличению частоты нежелательных реакций.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эфавирензу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс C по системе Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2).

- Дети младше 3 лет или с массой тела менее 13 кг.
- Одновременное применение с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридилом, алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин или метилэргоновин), поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, аритмии, длительному седативному эффекту или угнетению дыхания) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с препаратами/продуктами растительного происхождения, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), поскольку снижается концентрация эфавиренза в плазме крови и, как следствие, клинический эффект (см. раздел 4.5).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Одновременный прием с grazoprevиром/эlbасвиром из-за ожидаемого значительного снижения концентрации в плазме крови grazoprevира и эlbасвира (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Этот эффект возникает вследствие того, что эфавиренз индуцирует изофермент CYP3A4 или гликопротеин Р (Р-g), что приводит к потере вирусологической эффективности (терапевтического эффекта) grazoprevира/эlbасвира.
- Назначение эфавиренза пациентам:
 - при наличии в семейном анамнезе случаев внезапной смерти или врожденного удлинения интервала QTc на электрокардиограмме или других клинических состояний, сопровождающихся удлинением интервала QTc;
 - с клиническими проявлениями аритмии сердца или с клинически значимой брадикардией или хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в анамнезе;
 - с тяжелыми нарушениями электролитного баланса, например, гипокалиемией или гипомagneмией.
- Одновременный прием с препаратами, вызывающими удлинение интервала QTc (препараты с аритмогенным эффектом):
 - антиаритмические препараты классов IA и III;
 - нейролептики, антидепрессанты;
 - некоторые антибиотики, включая препараты, относящиеся к следующим классам: макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты производные

имидазола и триазола;

- некоторые неседативные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол);
- цизаприд;
- флекаинид;
- некоторые противомалярийные препараты;
- метадон.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики.
- Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по системе Чайлд-Пью).
- Пациенты, имеющие судороги (в том числе в анамнезе).
- Пациенты, получающие сопутствующие противосудорожные средства с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, вигабатрин (необходимо осуществлять периодический контроль концентрации в крови).
- Одновременное применение с дарунавиром, артемесером/лумефантрином.
- Не рекомендуется одновременное применение эфавиренза велпатасвиром/софосбувиром или с велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром.
- Одновременное применение эфавиренза с глекапревиром/пибрентасвиром.

Особые указания

Эфавиренз не должен применяться в качестве единственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции, а также не должен добавляться в качестве единственного препарата к неэффективной схеме терапии. Как и в случае других ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), при применении эфавиренза в монотерапии может быстро развиться резистентность вируса. При выборе новых антиретровирусных препаратов для применения в комбинации с эфавирензом следует учитывать возможность развития перекрестной резистентности вируса (см. раздел 5.1).

Не рекомендуется применение эфавиренза одновременно с таблетированными лекарственными препаратами с фиксированными комбинациями эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксилфумарата, если только не требуется коррекция дозы (например, при применении с рифампицином).

Одновременный прием эфавиренза с глекапревиром/пибрентасвиром может значительно

уменьшить концентрации глекапревира и пибрентасвира в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта. Совместное применение глекапревира/пибрентасвира и эфавиренза не рекомендуется.

Не рекомендуется одновременное применение эфавиренза с препаратами на основе экстракта Гинкго Билоба.

При назначении препаратов для одновременного применения с препаратом Регаст врач должен обратиться к инструкциям по медицинскому применению данных лекарственных препаратов.

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

Сопутствующая антиретровирусная терапия

Если прием какого-либо антиретровирусного средства в составе комбинированной АРВТ отменяется в связи с подозрением на непереносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных средств. Прием всех отмененных антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов непереносимости. Не рекомендуется прерываемая монотерапия и последовательное повторное назначение антиретровирусных средств из-за повышения вероятности появления резистентного к терапии вируса.

Кожная сыпь

В клинических исследованиях эфавиренза наблюдались легко и умеренно выраженные высыпания, которые обычно исчезали при продолжении терапии. Прием соответствующих блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикостероидов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению кожной сыпи. Тяжелая форма кожной сыпи, сопровождаемая волдырями, десквамацией эпителия или образованием язв, наблюдалась менее чем у 1 % пациентов, принимавших эфавиренз. Многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречались у 0,1 % пациентов. Если у пациентов возникает тяжелая форма сыпи, сопровождаемая возникновением волдырей, десквамацией эпителия с вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, необходимо немедленно прекратить прием эфавиренза. Эфавиренз не рекомендован пациентам, у которых была угрожающая жизни кожная реакция (например, синдром Стивенса-Джонсона). В случае прекращения терапии эфавирензом необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема других антиретровирусных средств, чтобы избежать появления резистентного к терапии вируса (см. раздел 4.8).

Случаи кожной сыпи зарегистрированы у 59 из 182 детей (32 %), получавших лечение эфавирензом в 3 клинических исследованиях средней продолжительностью 123 недели. У 6 детей сыпь была тяжелой. Медиана времени начала появления сыпи у детей составила 27 дней (3-1504 дня). Перед началом терапии эфавирензом у детей им может быть рекомендована соответствующая антигистаминная терапия в качестве профилактики. Опыт применения эфавиренза у пациентов, которым были отменены другие антиретровирусные средства из класса ННИОТ, ограничен (см. раздел 4.8). Эфавиренз не рекомендован пациентам, у которых ранее на фоне приема других ННИОТ развились угрожающие жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона).

Симптомы со стороны психики

Имеются данные о возникновении нежелательных явлений со стороны психики у пациентов, принимавших эфавиренз. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики. В частности, тяжелая депрессия наиболее часто наблюдалась у пациентов с депрессией в анамнезе. Также имеются пострегистрационные данные о случаях тяжелой депрессии, смерти в результате суицида, бреда и психозоподобного поведения. Пациентов необходимо предупредить о том, что при развитии таких симптомов, как тяжелая депрессия, психозы или суицидальные идеи, они должны немедленно сообщить об этом своему врачу. Врач должен определить возможную связь этих симптомов с приемом эфавиренза, и, если эта связь подтверждается, оценить соотношение риска для пациента при продолжении терапии и потенциальной пользы от приема препарата (см. раздел 4.8).

Симптомы со стороны нервной системы

У пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки в рамках клинических исследований, часто наблюдались следующие симптомы: головокружение, бессонница, сонливость, снижение концентрации и патология сновидений, а также встречались другие нежелательные явления (см. раздел 4.8). Симптомы со стороны нервной системы обычно наблюдались в течение первого или второго дня терапии и в большинстве случаев исчезали 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.

Нейротоксичность с поздним началом, включая атаксию и энцефалопатию (нарушение сознания, спутанность сознания, психомоторное замедление, психоз, делирий) может возникать через несколько месяцев или лет после начала терапии эфавирензом.

Некоторые случаи нейротоксичности с поздним началом возникали у пациентов с генетическим полиморфизмом изофермента CYP2B6, что связано с повышением концентрации эфавиренза в плазме крови, несмотря на стандартные дозы эфавиренза. Пациенты с признаками и симптомами серьезных неврологических побочных эффектов должны быть незамедлительно обследованы для того, чтобы оценить возможность связи данных событий с приемом эфавиренза и обоснованность прекращения терапии эфавирензом.

Судорожные припадки

Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших эфавиренз, особенно у пациентов с судорогами в анамнезе. При одновременном применении противосудорожных лекарственных средств, метаболизирующихся в основном в печени, таких как фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал, следует периодически проводить определение концентраций этих препаратов в плазме крови. Исследование взаимодействий лекарственных средств показало, что при одновременном применении карбамазепина и эфавиренза концентрации карбамазепина в плазме крови снижались (см. раздел 4.5). Пациенты с судорожными припадками в анамнезе должны находиться под особым наблюдением.

Нежелательные явления со стороны печени

В пострегистрационный период наблюдения было получено небольшое число сообщений о развитии печеночной недостаточности у пациентов без указаний на заболевания печени в анамнезе, а также без других выявленных факторов риска (см. раздел 4.8). В связи с этим рекомендуется осуществлять мониторинг активности «печеночных» ферментов даже у пациентов без печеночной дисфункции в анамнезе или других факторов риска.

Влияние пищи

При применении препарата Регаст во время приема пищи может возрастать экспозиция эфавиренза (см. раздел 5.2), что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций (см. раздел 4.8). В связи с этим рекомендуется принимать препарат Регаст натощак, желательно на ночь.

Синдром восстановления иммунитета

Данный синдром наблюдался у пациентов с тяжелым иммунодефицитом в любой момент после начала проведения комбинированной АРВТ. В результате усиления иммунного ответа вследствие терапии в течение нескольких недель или месяцев от начала лечения может развиваться воспалительная реакция на неактивные или остаточные оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции, пневмония, вызванная

Pneumocystis jiroveci (прежнее название — *Pneumocystis carinii*). Такие воспалительные симптомы нуждаются в дальнейшей оценке и назначении соответствующего лечения.

Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время начальных проявлений сильно варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная АРВТ ассоциирована с перераспределением подкожно-жировой клетчатки тела (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отдаленные последствия этого явления пока неизвестны и механизм его развития изучен недостаточно. Предполагается связь между висцеральным липоматозом и применением ингибиторов протеазы и липоатрофии и применением НИОТ. Повышенный риск развития липодистрофии может быть обусловлен как индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, так и факторами, связанными с приемом препаратов, такими как продолжительная АРВТ и связанные с ней метаболические нарушения. В связи с этим при клиническом обследовании пациента следует проводить физикальное обследование, обращая внимание на перераспределение подкожно-жировой клетчатки, а также определять концентрацию липидов в сыворотке крови натощак и концентрацию глюкозы в крови. Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими проявлениями (см. раздел 4.8).

Остеонекроз

Хотя этиология данного заболевания признана многофакторной (включая применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелую иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), случаи остеонекроза наблюдались преимущественно у пациентов с длительной ВИЧ-инфекцией и/или у пациентов, длительно получавших комбинированную АРВТ. Пациенты должны незамедлительно обратиться к врачу при появлении болей в суставах, снижении подвижности суставов или трудностях при ходьбе.

Удлинение интервала QTc

Удлинение интервала QTc наблюдалось у пациентов, принимающих эфавиренз (см. разделы 4.3, 4.5). У пациентов с риском удлинения интервала QTc следует рассмотреть альтернативную терапию без применения эфавиренза.

Особые группы пациентов

Пациенты с заболеваниями печени

Эфавиренз противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по системе Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3, 5.2) и не рекомендуется пациентам с

поражением печени средней степени тяжести, поскольку на данный момент недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы. Вследствие интенсивного метаболизма эфавиренза системой цитохрома Р450 и ограниченного опыта клинического применения препарата у пациентов с хроническими заболеваниями печени следует соблюдать осторожность при назначении препарата Регаст пациентам с заболеваниями печени легкой степени тяжести. 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 (см. раздел 4.2).

Безопасность и эффективность эфавиренза не подтверждены у пациентов со значимыми нарушениями функции печени в анамнезе. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, принимающие комбинированную 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 (ВГН), польза от продолжения терапии эфавирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности. В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены АРВТ (см. раздел 4.8).

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.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизменном виде почками выводится менее 1% принятой дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел 5.2). Опыт применения эфавиренза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует, в связи с чем у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг безопасности применения препарата.

Пациенты пожилого возраста

Поскольку в клинические исследования было включено небольшое количество пожилых пациентов, нет оснований предполагать, что действие препарата на пациентов пожилого возраста отличается от такового у более молодых пациентов.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Применение эфавиренза у детей младше 3 мес. или с весом менее 3,5 кг не исследовалось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эфавиренз *in vivo* является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и изоформу 1A1 уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ1A1). Концентрация в плазме крови соединений, которые являются субстратами данных изоферментов, может снижаться при одновременном применении с эфавирензом. В то же время *in vitro* эфавиренз ингибировал изофермент CYP3A4. Теоретически это может привести к увеличению экспозиции субстратов CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при применении субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим окном. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9, однако *in vitro* также наблюдалось ингибирование данных изоферментов. До конца эффект, наблюдаемый при одновременном применении эфавиренза с соединениями-субстратами данных изоферментов, не ясен (см. раздел 5.2).

Экспозиция эфавиренза может увеличиться при применении препарата одновременно с некоторыми лекарственными препаратами (например, ритонавиром) или пищевыми продуктами (например, с грейпфрутовым соком), которые ингибируют изоферменты CYP3A4 или CYP2B6. Препараты на основе экстракта Гинкго Билоба, которые индуцируют данные изоферменты, могут приводить к снижению концентрации эфавиренза в плазме крови.

Противопоказанная комбинированная терапия

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): пациенты, принимающие эфавиренз, не должны принимать препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный. 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 потребуется коррекция дозы эфавиренза. Влияние зверобоя продырявленного, связанное с индукцией ферментов, может сохраняться в течение не менее 2 недель после его отмены (см. раздел 4.3).

Эфавиренз противопоказано принимать одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидозоломом, тризоломом, пимозидом, бепридилом и алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин или метилэргоновин), поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания).

Препараты, вызывающие удлинение интервала QTc

Противопоказано одновременный прием эфавиренза и препаратов, которые вызывают удлинение интервала QTc и могут приводить к возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт». К таким препаратам относятся:

- антиаритмические препараты классов IA и III;
- нейрорептики, антидепрессанты;
- некоторые антибиотики, включая препараты, относящиеся к следующим классам: макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты производные имидазола и триазола;
- некоторые неседативные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол);
- цизаприд;
- флекаинид;
- некоторые противомаларийные препараты;
- метадон.

Гразопревир/элбасвир

Одновременный прием с гразопревиrom/элбасвиrom противопоказан потому, что может привести к потере вирусологической активности гразопревира/элбасвира.

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 «↔»»; если препарат вводился через каждые 8 или 12 ч, то это обозначается как «к 8 ч» или «к 12 ч». 90 % и 95 % доверительные интервалы представлены в скобках, если применимо. Обычно исследования проводились на здоровых добровольцах, если только специально не оговаривается другая информация.

Таблица 2. Взаимодействия между эфавирензом и другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (дозам)	Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, C _{max} , C _{min} (%) и доверительные интервалы, если применимо (механизм)	Рекомендации
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Антиретровирусные лекарственные средства		
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
Атазанавир/ритонавир/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 (после полудня): AUC: ↔* (от ↓9- до ↑10), C _{max} : ↑17 %* (от ↑8- до ↑27), C _{min} : ↓42 %* (от ↓31- до ↓51)	Одновременное применение эфавиренза с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется. Если требуется одновременное применение атазанавира с ННИОТ, необходимо рассмотреть целесообразность увеличения дозы атазанавира и ритонавира до 400 мг и 200 мг, в комбинации с эфавирензом, с обеспечением тщательного клинического мониторинга.
Атазанавир/ритонавир/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 (после полудня): AUC: ↔*/** (от ↓10 до ↑26), C _{max} : ↔*/** (от ↓5 до ↑26), C _{min} : ↑12 %*/** (от ↓16 до ↑49) (индукция CYP3A4). *При сравнении с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг 1 раз в сутки вечером без эфавиренза. Такое снижение C _{min} атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. **Основано на историческом сравнении.	
Дарунавир/ритонавир/эфавиренз (300 мг 2 раза в сутки*/100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Дарунавир: AUC: ↓13 %, C _{min} : ↓31 %, C _{max} : ↓15% (индукция CYP3A4)	Одновременный прием эфавиренза и дарунавира/ритонавира (800 мг/ 100 мг 1 раз в сутки) может привести к снижению C _{min}

* ниже рекомендованной дозы. Подобные результаты ожидаются и при применении в рекомендованных дозах.	Эфавиренз: AUC: ↑21 %, C_{min}: ↑17 %, C_{max}: ↑15% (ингибирование CYP3A4)	дарунавира. Если эфавиренз необходимо применять одновременно с дарунавиrom/ритонавиrom, следует применять комбинацию дарунавир/ритонавир в режиме 600 мг/ 100 мг 2 раза в сутки. Однако такую комбинацию следует назначать с осторожностью. См. инструкцию по медицинскому применению дарунавира/ритонавира. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Фосампренавир/ритонавир/эфавиренз (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 дозы ни одного из этих лекарственных средств не требуется. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Фосампренавир/нелфинавир/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы ни одного из этих лекарственных средств не требуется.
Фосампренавир/саквинавир/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	Использование такой комбинации не рекомендуется, поскольку ожидается значимое снижение экспозиции обоих ингибиторов протеазы ВИЧ.
Индинавир/эфавиренз (800 мг к8ч/200 мг 1 раз в сутки)	Индинавир: AUC: ↓31 % (от 8 до 47%), C_{min}: ↓40 %. Сходное снижение экспозиции индинавира наблюдалось в случаях, когда индинавир (1000 мг к8ч) вводился в комбинации с эфавирензом (600 мг 1 раз в сутки). (индукция CYP3A4) Эфавиренз: клинически значимого фармакокинетического	Хотя клиническая значимость снижения концентрации индинавира не установлена, наблюдавшееся фармакокинетическое взаимодействие должно приниматься во внимание при выборе режима терапии, включающего одновременно эфавиренз и индинавир. Коррекции дозы эфавиренза не требуется, если он назначается с индинавиром

	взаимодействия наблюдалось.	не или с
Индинавир/ритонавир/ эфавиренз (800 мг 2 раза в сутки/100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Индинавир: AUC: ↓25 % (от ↓16 до ↓32) ^b , C _{max} : ↓17 % (от ↓6 до ↓26) ^b , C _{min} : ↓50 % (от ↓40 до ↓59) ^b Эфавиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось. Среднее геометрическое значение C _{min} индинавира (0,33 мг/л) при его применении в комбинации с ритонавиром и эфавирензом было больше, чем при его применении в качестве монотерапии по 800 мг к8ч (C _{min} 0,15 мг/л). У пациентов, инфицированных ВИЧ-1 (n = 6), показатели фармакокинетики индинавира и эфавиренза обычно были сопоставимы с таковыми у неинфицированных добровольцев.	индинавиром/ритонавиром. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Лопинавир/ритонавир в мягких капсулах или в растворе для приема внутри/эфавиренз	Существенное снижение экспозиции лопинавира.	При одновременном назначении с эфавирензом следует рассмотреть целесообразность увеличения доз лопинавира и ритонавира 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 оказаться недостаточной.
Лопинавир/ритонавир в таблетках/эфавиренз	Концентрация лопинавира: ↓30-40 %	Доза лопинавира и ритонавира в таблетках должна быть

(400/100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки) (500/125 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Концентрации лопинавира сходны с таковыми при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки без эфавиренза.	увеличена до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом 600 мг 1 раз в сутки. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Нелфинавир/эфавиренз (750 мг к8ч/600 мг 1 раз в сутки)	Нелфинавир: AUC: ↑20 % (от ↑8- до ↑34), C _{max} : ↑21 % (от ↑10- до ↑33) Данная комбинация обычно хорошо переносится.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Ритонавир/эфавиренз (500 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Ритонавир: AUC утром: ↑18 % (от ↑6 до ↑33). AUC вечером: ↔. C _{max} утром: ↑24 % (от ↑12 до ↑38). C _{max} вечером: ↔. C _{min} утром: ↑42 % (от ↑9 до ↑86) ^b . C _{min} вечером: ↑24 % (от ↑3 до ↑50) ^b . Эфавиренз: AUC: ↑21 % (от ↑10 до ↑34), C _{max} : ↑14 % (от ↑4 до ↑26), C _{min} : ↑25 % (от ↑7 до ↑46) ^b . (ингибирование CYP-опосредованного окислительного метаболизма). При приеме эфавиренза в комбинации с ритонавиром по 500 мг или 600 мг 2 раза в сутки переносимость была низкой (например, наблюдались головокружение, тошнота, парестезия, повышение активности «печеночных» ферментов). Достаточные данные о переносимости эфавиренза в комбинации с ритонавиром в низких дозах (по 100 мг 1 или 2 раза в сутки) отсутствуют.	При назначении эфавиренза с ритонавиром в низких дозах следует учитывать возможность увеличения частоты связанных с эфавирензом нежелательных явлений вследствие возможного фармакодинамического взаимодействия.

Саквинавир/ритонавир/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования. См. также выше информацию по ритонавиру. Применение эфавиренза в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок/эфавиренз (100 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Маравирок: AUC ₁₂ : ↓45 % (от ↓38 до ↓51), C _{max} : ↓51 % (от ↓37- до ↓62). Концентрации эфавиренза не измерялись, взаимодействие не ожидается.	См. инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входит маравирок.
Ингибитор интегразы ВИЧ		
Ралтегравир/эфавиренз (400 мг однократная доза/-)	Ралтегравир: AUC: ↓36 % C ₁₂ : ↓21 %, C _{max} : ↓36 % (индукция фермента УДФ-ГТ1А1)	Коррекции дозы ралтегравира не требуется.
Лекарственные средства из групп НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/эфавиренз	Исследования взаимодействий эфавиренза и препаратов из группы НИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, зидовудином и тенофовира дизопроксилфумаратом. Клинически значимые взаимодействия не предполагаются, поскольку метаболизм препаратов из группы НИОТ протекает путями, отличными от таковых для эфавиренза, и маловероятно, что они будут конкурировать за одни и те же	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

	метаболизирующие ферменты и пути выведения.	
ННИОТ/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось	Поскольку применение двух ННИОТ не обеспечивает преимущества с точки зрения эффективности и безопасности, одновременное применение эфавиренза и другого лекарственного средства из группы ННИОТ не рекомендуется.
Лекарственные средства против вируса гепатита С		
Боцепревир/эфавиренз (800 мг 3 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Боцепревир: AUC: ↔ 19%*, C _{max} : ↔ 8%, C _{min} : ↓44%. Эфавиренз: AUC: ↔ 20%, C _{max} : ↔ 11%, C _{min} : ↓12% (от 24% до ↑1% (индукция CYP3A влияет на боцепревир), *0-8 ч. Отсутствие эффекта (↔) соответствует уменьшению среднего соотношения не > чем на 20% или увеличению не > чем на 25%.	Клиническая значимость уменьшения концентрации боцепревира в плазме крови не установлена.
Телапревир/эфавиренз (1125 мг к8ч/600 мг 1 раз в сутки)	Телапревир (относительно 750 мг к8ч): AUC: ↓18% (от ↓8 до ↓27), C _{max} : ↓14% (от ↓3 до ↓24), C _{min} : ↓25% (от 14 до ↓34)% Эфавиренз: AUC: ↓18% (от ↓10-до ↓26), C _{max} : ↓24% (от ↓15 до ↓32), C _{min} : ↓10% (от ↑1 до ↓19)% (индукция CYP3A)	При совместном применении телапревира и эфавиренза рекомендуется увеличить дозу телапревира до 1125 мг к8ч.

Симепревир/эфавиренз (150 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Симепревир: AUC: ↓ 71% (от ↓ 67 до ↓ 74), C _{max} : ↓ 51% (от ↓ 46 до ↓ 56), C _{min} : ↓ 91% (от ↓ 88 до ↓ 92) Эфавиренз: AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↔, (индукция CYP3A4)	Одновременный прием симепревира с эфавирензом приводит к существенному снижению концентрации симепревира в плазме вследствие индукции CYP3A4 эфавирензом, что может привести к потере терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира и эфавиренза не рекомендуется.
Гразопревир/элбасвир	Гразопревир: AUC: ↓ 83 %, C _{max} : ↓ 87 %. Элбасвир: AUC: ↓ 54 %, C _{max} : ↓ 45 %.	Одновременный прием с гразопревиrom/элбасвиrom противопоказан потому, что может привести к потере вирусологической активности гразопревира/элбасвира из-за значительного снижения концентрации в плазме крови гразопревира и элбасвира, вследствие индукции эфавирензом изофермента CYP3A4 или P-gp.
Велпатасвир/софосбувир Велпатасвир/воксилапревир/ софосбувир (1125 мг к8ч/600 мг 1 раз в сутки)	Велпатасвир: AUC: ↓ 53 %, C _{max} : ↓ 47 %, C _{min} : ↓ 57%. Софосбувир: C _{max} : ↑ 38 %. Предполагается: ↓Воксилапревир	При совместном применении тенофовира дизопроксил/эмтрицитабина/эфавиренза с велпатасвиrom/софосбувиrom или с велпатасвиrom/воксилапревиrom/софосбувиrom было показано, значительное снижение концентрации в плазме крови велпатасвира вследствие индукции эфавирензом изофермента CYP3A4, что может привести к потере терапевтического эффекта велпатасвира. Ожидается аналогичное снижение концентрации в плазме крови

		воксилапревира. Совместное применение эфавиренза с велпатасвиром/софосбувиром или с велпатасвиром/воксилапперипам/софосбувиром не рекомендуется.
Глекапревир/пибрентасвир	↓ Глекапревир ↓ Пибрентасвир	Одновременный прием глекапревира/пибрентасвира с эфавирензом приводит к существенному снижению концентрации глекапревира/пибрентасвира в плазме, что может привести к потере терапевтического эффекта. Совместное применение глекапревира/ пибрентасвира и эфавиренза не рекомендуется.
Антибиотики		
Азитромицин/эфавиренз (600 мг в виде однократной дозы/400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Кларитромицин/эфавиренз (500 мг к 12 ч/400 мг 1 раз в сутки)	Кларитромицин: AUC: ↓39 % (от ↓30 до ↓46), C _{max} : ↓26 % (от ↓15 до ↓35) 14-гидроксиметаболит кларитромицина: AUC: ↑34 % (от ↑18 до ↑53), C _{max} : ↑49 % (от ↑32 до ↑69) Эфавиренз: AUC: ↔, C _{max} : ↑11 % (от ↑3 до ↑19) (Индукция CYP3A4) Кожная сыпь наблюдалась у 46% неинфицированных добровольцев, одновременно принимавших эфавиренз и кларитромицин.	Клиническая значимость изменений концентрации кларитромицина в плазме крови не установлена. Вместо кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Другие антибиотики из группы макролидов	Взаимодействие не изучалось.	Отсутствуют данные, позволяющие разработать

(например, эритромицин)/эфавиренз		рекомендации по режиму дозирования.
Противотуберкулезные лекарственные средства		
Рифабутин/эфавиренз (300 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Рифабутин: AUC: ↓38 % (от ↓28 до ↓47), C _{max} : ↓32 % (от ↓15 до ↓46), C _{min} : ↓45 % (от ↓31 до ↓56) Эфавиренз: AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↓12 % (от ↓24 до ↑1) (Индукция CYP3A4)	Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%, если планируется одновременное применение с эфавирензом. Следует также рассмотреть целесообразность удвоения дозы рифабутина при применении рифабутина 2 или 3 раза в неделю в комбинации с эфавирензом. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика).
Рифампицин/эфавиренз (600 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Эфавиренз: AUC: ↓26 % (от ↓15 до 36), C _{max} : ↓20 % (от ↓11 до ↓28), C _{min} : ↓32 % (от 15 до ↓46) (индукция CYP3A4 и CYP2B6)	Если эфавиренз применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточную дозу эфавиренза следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить экспозицию, сходную с таковой при применении эфавиренза в суточной дозе 600 мг без рифампицина. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел 5.2). Коррекция дозы рифампицина не требуется.
Противогрибковые лекарственные средства		

Итраконазол/эфавиренз (200 мг каждые 12 часов/600 мг 1 раз в сутки)	Итраконазол: AUC: ↓39 % (от ↓21 до ↓53), C _{max} : ↓37 % (от ↓20 до ↓51), C _{min} : ↓44 % (от ↓27 до ↓58) (снижение концентраций итраконазола вследствие индукции CYP3A4) Гидроксиитраконазол: AUC: ↓37 % (от ↓14 до ↓55), C _{max} : ↓35 % (от ↓12 до ↓52), C _{min} : ↓43 % (от ↓18 до ↓60). Эфавиренз: не выявлено клинически значимых изменений.	Поскольку нельзя выработать рекомендации по режиму дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых средств.
Позаконазол/эфавиренз -/400 мг 1 раз в сутки	Позаконазол: AUC: ↓50%, C _{max} : ↓45 % (индукция УДФ-глюкуронирования).	Следует избегать одновременного применения позаконазола и эфавиренза, 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/эфавиренз (400 мг 2 раза в сутки/300 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: ↓77 %, C _{max} : ↓61 %. Эфавиренз: AUC: ↑44 %, C _{max} : ↑38 %. Вориконазол: AUC: ↓7 % (от ↓23-до ↑13)*, C _{max} : ↑23 % (от ↓1- до ↑53)*. Эфавиренз: AUC: ↑17 % (от ↑6- до ↑29)**, C _{max} : ↔. *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)	При одновременном применении эфавиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. 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 взаимодействия не выявлено.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Кетоконазол и другие противогрибковые средства – производные имидазола	Взаимодействие не изучалось.	Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.
Противомаларийные лекарственные средства		
Атовахон/прогуанил/ эфавиренз (250/100 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Атовахон: AUC: ↓75% (от ↓62 до ↓84), C _{max} : ↓44% (от ↓20 до ↓61) Прогуанил: AUC: ↓43% (от ↓7 до ↓65), C _{max} : ↔	По возможности следует избегать одновременного применения атовахона/прогуанила с эфавирензом.
Артемизинин/люмефантрин/ эфавиренз (20/120 мг, 6 приемов по 4 таблетки в течение 3 дней/600 мг 1 раз в сутки)	Артемизинин: AUC: ↓51%, C _{max} : ↓21% Дигидроартемизинин: AUC: ↓46%, C _{max} : ↓38% Люмефантрин: AUC: ↓21%, C _{max} : ↔ Эфавиренз: AUC: ↓17%, C _{max} : ↔ (Индукция CYP3A4)	Возможно снижение антималарийного эффекта вследствие снижения концентрации артемизинина, дигидроартемизинина и люмефантрин при совместном применении с эфавирензом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эфавиренза с артемизинином/люмефантрином.
Антацидные лекарственные средства		
Антациды, содержащие алюминия гидроксид – магния гидроксид – симетикон /эфавиренз (30 мл однократная доза/400 мг однократная доза) Фамотидин/эфавиренз (40 мг однократная доза /400 мг однократная доза)	Как антациды, содержащие алюминия гидроксид или магния гидроксид, так и фамотидин не оказывают неблагоприятного влияния на всасывание эфавиренза.	Маловероятно, что при применении эфавиренза с лекарственными средствами, которые влияют на pH желудочного содержимого, изменится всасываемость эфавиренза.
Анксиолитики		
Лоразепам/эфавиренз (2 мг однократная доза/600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам: AUC: ↑7 % (от ↑1 до ↑14), C _{max} : ↑16 % (от ↑2 до ↑32). Эти изменения не расцениваются, как клинически значимые.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

Антикоагулянты		
Варфарин/эфавиренз Аценокумарол/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно как увеличение, так и уменьшение концентрации варфарина/аценокумарола в плазме крови под влиянием эфавиренза.	Может потребоваться коррекция дозы варфарина/аценокумарола.
Противосудорожные лекарственные средства		
Карбамазепин/эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Карбамазепин: AUC: ↓27 % (от ↓20 до ↓33), C _{max} : ↓20 % (от ↓15 до ↓24), C _{min} : ↓35 % (от ↓24 до ↓44) Эфавиренз: AUC: ↓36 % (от ↓32 до ↓40), C _{max} : ↓21 % (от ↓15 до ↓26), C _{min} : ↓47 % (от ↓41 до ↓53) (снижение концентрации карбамазепина вследствие индукции CYP3A4; снижение концентрации эфавиренза вследствие индукции CYP3A4 и CYP2B6). Равновесное значение AUC, C _{max} и C _{min} активного метаболита карбамазепина эпоксида не изменяются. Взаимодействие при одновременном применении более высоких доз эфавиренза и карбамазепина не изучалось.	Отсутствуют данные, на основании которых можно разработать рекомендаций по режиму дозирования. Следует рассмотреть возможность применения другого противосудорожного средства. Рекомендуются проводить периодический мониторинг концентрации карбамазепина в плазме крови.
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные лекарственные средства, являющиеся субстратами изоферментов CYP450	Взаимодействие не изучалось. Возможно как уменьшение, так и увеличение концентраций фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP450, если эти препараты применяются одновременно с эфавирензом.	Если эфавиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP450, необходимо осуществлять периодический мониторинг концентраций противосудорожных препаратов в крови.
Вальпроевая кислота/эфавиренз	Клинически значимого влияния на фармакокинетику	Коррекции дозы эфавиренза не требуется. Пациенты

(250 мг 2 раза в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	эфавиренза не выявлено. должны находиться под Ограниченные данные показывают, что клинически значимое влияние на фармакокинетику вальпроевой кислоты отсутствует.	наблюдением для контроля судорожных припадков.
Вигабатрин/эфавиренз Габапентин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимые взаимодействия маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками в неизмененном виде и вряд ли будут конкурировать с метаболизирующими ферментами и путями выведения эфавиренза.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Антидепрессанты		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Сертралин/эфавиренз (50 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин: AUC: ↓39 % (от ↓27 до ↓50), C_{max}: ↓29 % (от ↓15 до ↓40), C_{min}: ↓46 % (от ↓31 до ↓58) Эфавиренз: AUC: ↔, C_{max}: ↑11 % (от ↑6 до ↑16), C_{min}: ↔ (Индукция CYP3A4)	Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Пароксетин/эфавиренз (20 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Флуоксетин/эфавиренз	Взаимодействие 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 взаимодействовать с эфавирензом.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадреналина, допамина)		
Бупропион/эфавиренз (150 мг однократная доза (продолженного действия)/ 600 мг 1 раз в сутки)	Бупропион: AUC: ↓55% (от ↓48 до ↓62), C _{max} : ↓34% (от ↓21 до ↓47) Гидроксипропион: AUC: ↔, C _{max} : ↑50% (от ↑20 до ↑80) (индукция CYP2B6)	Увеличение дозы бупропиона должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна превышать максимально рекомендуемую дозу. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов		
Цетиризин/эфавиренз (10 мг однократно/600 мг 1 раз в сутки)	Цетиризин: AUC: ↔ C _{max} : ↓24% (от ↓18% до ↓30%) Данные изменения не расцениваются как клинически значимые. Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Сердечно-сосудистые препараты		
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов		
Дилтиазем/эфавиренз (240 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем: AUC: ↓69 % (от ↓55 до ↓79), C _{max} : ↓60 % (от ↓50 до ↓68), C _{min} : ↓63 % (от ↓44 до ↓75) Дезацетилдилтиазем: AUC: ↓75 % (от ↓59 до ↓84), C _{max} : ↓64 % (от ↓57 до ↓69), C _{min} : ↓62 % (от ↓44 до ↓75) N-монодесметилдилтиазем: AUC: ↓37 % (от ↓17 до ↓52), C _{max} : ↓28% (от ↓7 до ↓44), C _{min} : ↓37 % (от ↓17 до ↓52) Эфавиренз: AUC: ↑11 % (от ↑5 до ↑18), C _{max} : ↑16 % (от ↑6 до ↑26), C _{min} : ↑13 % (от ↑1 до ↑26) (индукция CYP3A4) Увеличение фармакокинетических параметров эфавиренза не было расценено как клинически значимое.	Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема). Коррекции дозы эфавиренза не требуется.

Верапамил, нифедипин, никардипин и фелодипин	Взаимодействие не изучалось. Если эфавиренз применяется одновременно с каким-либо препаратом из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4, возможно снижение концентраций блокатора «медленных» кальциевых каналов в плазме крови.	Вопрос о необходимости коррекции доз блокаторов «медленных» кальциевых каналов решается с учетом клинического ответа (см. инструкции по медицинскому применению блокаторов «медленных» кальциевых каналов).
Гиполипидемические лекарственные средства		
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин/эфавиренз (10 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Аторвастатин: AUC: ↓43% (от ↓34 до ↓50) C _{max} : ↓12% (от ↓1 до ↓26) 2-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓35% (от ↓13 до ↓40) C _{max} : ↓13% (от ↓0 до ↓23) 4-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓4% (от ↓0 до ↓31) C _{max} : ↓47% (от ↓9 до ↓51) Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓34% (от ↓21 до ↓41) C _{max} : ↓20% (от ↓2 до ↓26)	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина). Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Правастатин/эфавиренз (40 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Правастатин: AUC: ↓40% (от ↓26 до ↓57) C _{max} : ↓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/эфавиренз (40 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Симвастатин: AUC: ↓69% (от ↓62 до ↓73) C _{max} : ↓76% (от ↓63 до ↓79) Симвастатин кислота: AUC: ↓58% (от ↓39 до ↓68)	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина

	$C_{\max}$: ↓51% (от ↓32 до ↓58) Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓60% (от ↓52 до ↓68) $C_{\max}$: ↓62% (от ↓55 до ↓78) (индукция CYP3A4) При одновременном применении эфавиренза с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC и $C_{\max}$ эфавиренза не изменяются.	(см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина). Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Розувастатин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт с желчью, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.	Коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.
Гормональные контрацептивы		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол / норгестимат/ эфавиренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↓8% (от ↑14 до ↓25) Норэргестромин (активный метаболит): AUC: ↓64% (от ↓62 до ↓67) $C_{\max}$: ↓46% (от ↓39 до ↓52) $C_{\min}$: ↓82% (от ↓79 до ↓85) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: ↓83% (от ↓79 до ↓87) $C_{\max}$: ↓80% (от ↓77 до ↓83) $C_{\min}$: ↓86% (от ↓80 до ↓90) (индукция метаболизма) Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов не известна.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел 4.6).

Пролонгированного действия для внутримышечного введения: Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/ эфавиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	В течение 3 месяцев исследования не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров медроксипрогестерона между добровольцами, получавшими АРВТ, с эфавирензом, и добровольцами, которые не получали АРВТ. Во втором исследовании были получены сходные результаты, хотя концентрации медроксипрогестерона в плазме крови различались в большей степени. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эфавиренз + depo-медроксипрогестерона ацетат, оставались низкими, что соответствовало подавлению овуляции.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел 4.6).
Имплант: Этоногестрел/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижение экспозиции этоногестрела (индукция CYP3A4). В пострегистрационный период 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 (см. раздел 4.6).
Иммунодепрессанты		
Иммунодепрессанты, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, циклоспорин,	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижение экспозиции иммунодепрессанта (индукция CYP3A4).	Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. Рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг

такролимус, сиролимус)/эфавиренз	Маловероятно, что указанные концентрации иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренза.	иммунодепрессанта в крови в течение не менее 2 недель (до установления стабильных концентраций) с момента начала терапии эфавирензом или с момента ее отмены.
Опиоиды		
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 _{max} : ↓45% (от ↓25 до ↓59) (индукция CYP3A4). В исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, установлено, что одновременное применение эфавиренза и метадона приводило к снижению концентрации метадона в плазме крови и к появлению симптомов отмены опиатов. Чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены, дозу метадона увеличивали в среднем на 22%.	Противопоказано одновременный прием эфавиренза и метадона из-за риска удлинения интервала QTc. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.
Бупренорфин/налоксон/ эфавиренз	Бупренорфин: AUC: ↓50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Эфавиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не 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 эфавиренза.

^a 90% доверительные интервалы, если не указано другое.

^b 95% доверительные интервалы.

УДФ — уридиндифосфат.

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

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При лечении эфавирензом следует избегать наступления беременности. Необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (в том числе пероральные или другие гормональные контрацептивы). Поскольку эфавиренз имеет длительный период полувыведения, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения эфавирензом. Перед началом лечения эфавирензом женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность. Эфавиренз не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и нет других альтернативных методов лечения. Если женщина принимает эфавиренз во время первого триместра беременности или беременность наступает во время применения эфавиренза, она должна быть предупреждена о потенциальном вреде для плода.

Не проводилось адекватных и контролируемых клинических исследований с участием беременных. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о применении эфавиренза в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ) в первом триместре беременности. Не сообщалось о наличии специфических особенностей (увеличения частоты) пороков развития у новорожденных. Только несколько сообщений содержали информацию о случаях развития дефектов нервной трубки, включая менингомиелоцеле. Большинство данных сообщений были ретроспективными, и причинно-следственная связь не была изучена.

Лактация

Было показано, что эфавиренз выделяется с грудным молоком кормящих женщин. Не имеется достаточной информации о действии эфавиренза на новорожденных и младенцев. Женщинам, принимающим эфавиренз в период лактации, кормление грудью не рекомендуется. Во избежание передачи ВИЧ ни при каких обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В целом эфавиренз хорошо переносился в клинических исследованиях. В подгруппе пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки в комбинации с ингибиторами протеазы ВИЧ и/или НИОТ, наиболее частыми (по меньшей мере у 5 % пациентов) нежелательными реакциями как минимум средней тяжести были кожная сыпь (11,6 %), головокружение (8,5 %), тошнота (8,0 %), головная боль (5,7 %) и повышенная утомляемость (5,5 %).

Наиболее заметными нежелательными явлениями, связанными с приемом эфавиренза, являлись кожная сыпь и симптомы со стороны нервной системы. Симптомы со стороны нервной системы обычно появлялись вскоре после начала терапии и, как правило, исчезали после первых 2–4 недель терапии. Также у пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдались тяжелые реакции со стороны кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и многоформная экссудативная эритема; нарушения психики, включая тяжелую депрессию, смерть вследствие суицида и психозоподобное поведение, а также судорожные припадки. При применении препарата эфавиренз одновременно с пищей может увеличиваться системная экспозиция эфавиренза, что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Профиль безопасности при длительной терапии, включавшей эфавиренз, оценивали в ходе контролируемого исследования, в котором пациенты принимали либо эфавиренз + зидовудин + ламивудин в течение 180 недель, либо эфавиренз + индинавир в течение 102 недель, либо индинавир + зидовудин + ламивудин в течение 76 недель. Длительное применение эфавиренза в ходе данного исследования не сопровождалось появлением каких-либо новых данных по безопасности.

Ниже приведены среднетяжелые и тяжелые нежелательные реакции, в отношении которых была установлена возможная причинно-следственная связь с применявшимся режимом терапии (по мнению исследователей) и которые наблюдались в ходе клинических исследований эфавиренза, применявшегося в рекомендованной дозе в составе комбинированной АРВТ.

Табличное резюме нежелательных реакций

Курсивом выделены нежелательные явления, которые были зарегистрированы в пострегистрационный период применения эфавиренза в составе комбинированной терапии.

Частота нежелательных явлений приведена по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	Часто	гипертриглицеридемия*
	Нечасто	гиперхолестеринемия*
Психические нарушения	Часто	патологические сновидения, беспокойство, депрессия, бессонница*
	Нечасто	склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, настроение со склонностью к эйфории, галлюцинации, мания, параноидальное поведение, психоз [†] , суицидальная попытка, суицидальные намерения
	Редко	бред ^{††} , невроз ^{††} , смерть вследствие суицида ^{††*}
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	нарушения мозжечковой координации и равновесия [†] , расстройство внимания (3,6%), головокружение (8,5%), головные боли (5,7%), сонливость (2,0%)*
	Нечасто	тревожное возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, судороги, нарушение мышления, тремор [†]
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	нечеткость зрительного восприятия
Нарушения со стороны органа слуха и	Нечасто	шум в ушах [†] , вертиго

лабиринта		
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«приливы» крови к коже лица [‡]
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	боли в животе, диарея, тошнота, рвота
	Нечасто	панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)*, аланинаминотрансферазы (АЛТ)* и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)*
	Нечасто	острый гепатит
	Редко	печеночная недостаточность ^{‡‡} *
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	кожная сыпь (11,6 %)*
	Часто	кожный зуд
	Нечасто	многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона*
	Редко	фотоаллергический дерматит*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	повышенная утомляемость

* - Более подробное описание см. ниже.

‡ - Данные нежелательные реакции были зафиксированы в пострегистрационный период наблюдения; частоту этих реакций определяли, используя данные, полученные в ходе 16 клинических исследований (участвовали 3969 пациентов).

‡‡ - Эти нежелательные реакции были зафиксированы в пострегистрационный период наблюдения, однако у пациентов, принимавших эфавиренз в ходе 16 клинических исследований, о них не сообщалось как о явлениях, связанных с применением препарата. В соответствии с классификацией по частоте эти побочные явления были расценены как наблюдавшиеся «редко» (на основании оценки верхней границы 95% доверительного интервала для 0 явлений в расчете на количество пациентов, принимавших эфавиренз в ходе указанных клинических исследований (n = 3969)).

Описание отдельных нежелательных реакций

Кожная сыпь

В ходе клинических исследований кожная сыпь наблюдалась у 26 % пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг, по сравнению с 17 % пациентов в контрольных группах. У 18 % пациентов кожная сыпь была связана с приемом эфавиренза, при этом у 1,7 % пациентов прием препарата был прекращен из-за появления кожной сыпи. Частота развития многоформной экссудативной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона составила примерно 0,1 %.

Случаи кожной сыпи зарегистрированы у 59 из 182 детей (32 %), получавших лечение эфавирензом в 3 клинических исследованиях средней продолжительностью 123 недели. У 6 детей сыпь была тяжелой. Перед началом терапии эфавирензом у детей им может быть рекомендована соответствующая антигистаминная терапия в качестве профилактики. Обычно развиваются слабо или умеренно выраженные макулопапулезные кожные высыпания, которые появляются в течение первых двух недель после начала терапии эфавирензом. У большинства пациентов кожная сыпь исчезает при продолжении терапии эфавирензом в течение одного месяца. Эфавиренз может быть повторно назначен пациентам, которые прекратили его прием из-за появления кожной сыпи. При возобновлении терапии эфавирензом рекомендуется также принимать соответствующие блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов и/или кортикостероиды.

Имеется ограниченный опыт применения эфавиренза у пациентов, которые прекратили терапию другими антиретровирусными препаратами из группы ННИОТ. Частота рецидива кожной сыпи после перехода с терапии невирапином на терапию эфавирензом, в основном оцененная по опубликованным ретроспективным данным, составила от 13 % до 18 %, и сопоставима с частотой, выявленной у пациентов, принимавших эфавиренз в ходе клинических исследований (см. раздел 4.4).

Симптомы со стороны психики

У некоторых пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдались серьезные нежелательные явления со стороны психики. В контролируемых клинических исследованиях частота возникновения отдельных серьезных нежелательных явлений со стороны психики была следующей: тяжелая депрессия 1,6 % в группе пациентов, принимавших комбинированную АРВТ с эфавирензом и 0,6 % в контрольной группе пациентов, суицидальные намерения 0,6 % и 0,3 %, суицидальные попытки без летального исхода 0,4 % и 0 %, агрессивное

поведение 0,4 % и 0,3 %, параноидальные реакции 0,4 % и 0,3 %, маниакальные реакции 0,1 % и 0 % соответственно.

Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию данных серьезных нежелательных явлений со стороны психики с частотой возникновения каждого из вышеперечисленных явлений от 0,3 % для маниакальных реакций до 2,0 % для тяжелой депрессии и суицидальных намерений. Также в пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях смерти в результате суицида, бредовых расстройствах и психозоподобном поведении.

Симптомы со стороны нервной системы

У пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг в рамках контролируемых клинических исследований, часто наблюдались следующие нежелательные реакции: головокружение, бессонница, сонливость, расстройство внимания, кошмарные сновидения. Также наблюдались и другие нежелательные явления. Среднетяжелые и тяжелые симптомы со стороны нервной системы наблюдались у 19 % (тяжелые – у 2 %) пациентов, тогда как у пациентов, получавших контрольную терапию, этот показатель составил 9 % (тяжелые – у 1 %). В ходе клинических исследований 2 % пациентов, принимавших эфавиренз, прекратили терапию из-за вышеуказанных симптомов.

Симптомы со стороны нервной системы обычно наблюдались в течение первого или второго дня после начала терапии и в большинстве случаев исчезали в течение первых 2–4 недель. В исследовании с участием неинфицированных добровольцев репрезентативный симптом со стороны нервной системы возникал в среднем через 1 ч после приема препарата и длился в среднем 3 ч. Симптомы со стороны нервной системы развивались чаще, если эфавиренз принимали во время приема пищи. Возможно, это обусловлено повышением концентрации эфавиренза в плазме крови в таких условиях (см. раздел 5.2). Для улучшения переносимости препарата в отношении данных симптомов в течение первых недель терапии рекомендуется принимать препарат перед сном. Этот режим приема рекомендуется и тем пациентам, у которых продолжают наблюдаться данные симптомы (см. раздел 4.2). Снижение дозы или дробный прием суточной дозы обычно не дают благоприятного эффекта.

Анализ данных по длительному применению препарата показал, что после 24 недель терапии частота впервые возникших симптомов со стороны нервной системы у пациентов, принимавших эфавиренз, была в целом сходной с таковой в контрольной группе.

В пострегистрационный период сообщалось о связанных с высокой концентрацией эфавиренза атаксии и энцефалопатии, возникавших через несколько месяцев или лет после начала лечения эфавирензом (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

В пострегистрационный период наблюдения было зарегистрировано несколько случаев печеночной недостаточности, включая случаи без указаний на заболевания печени в анамнезе, а также без других выявленных факторов риска. Указанные случаи характеризовались молниеносным течением; в ряде случаев потребовалась трансплантация печени или сообщалось о смерти пациента.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале проведения комбинированной АРВТ может повыситься риск возникновения воспалительных реакций на неактивные или остаточные оппортунистические инфекции (см. раздел 4.4).

Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время начальных проявлений сильно варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная АРВТ ассоциируется с перераспределением жировой ткани тела (липодистрофией) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истощение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, ее накопление во внутрибрюшинном пространстве, внутренних органах, задней части шеи («горб буйвола») и гипертрофию грудных желез.

Комбинированная АРВТ может вызвать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. раздел 4.4).

Остеонекроз

Наблюдались случаи остеонекроза, преимущественно у пациентов с хорошо известными факторами риска, с длительной ВИЧ-инфекцией, а также у пациентов, которые длительно принимали комбинированную АРВТ. Однако частота этого осложнения не установлена (см. раздел 4.4).

Лабораторные показатели

«Печеночные» ферменты

Повышение активности АСТ и АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) наблюдалось у 3 % пациентов из 1008, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг в сутки (5–8 % при длительной АРВТ с эфавирензом). Аналогичное повышение наблюдалось у пациентов контрольной группы (5 % при длительной АРВТ без эфавиренза). Повышение активности ГГТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 4 % всех пациентов, принимавших 600 мг эфавиренза, и у 1,5–2 % пациентов из контрольной группы (7 % при длительной АРВТ с эфавирензом и 3 % при длительной АРВТ без эфавиренза). Изолированное повышение активности ГГТ у пациентов, принимающих эфавиренз, может указывать на индукцию ферментов. В клиническом исследовании при длительной АРВТ около 1 % пациентов в каждой изучаемой группе прекратили терапию в связи с нарушениями со стороны печени и желчевыводящих путей.

Амилаза

асимптоматическое увеличение активности амилазы в сыворотке крови, более чем в 1,5 раза превышающее ВГН, было выявлено у 10 % пациентов, принимавших эфавиренз, и у 6 % пациентов контрольных групп. Клиническое значение асимптоматического повышения активности амилазы в сыворотке крови неизвестно.

Липиды

Повышение концентрации общего холестерина (ОХС) на 10–20 % наблюдалось у неинфицированных добровольцев, принимавших эфавиренз. В клинических исследованиях применения различной комбинированной АРВТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРВТ, в течение 48 недель лечения наблюдалось повышение концентрации ОХС на 21–31 %, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 23–34 % и триглицеридов на 23–49 %. Доля пациентов, у которых отношение ОХС/ХС ЛПВП было больше 5, не изменилась. Величина изменения концентраций липидов может быть обусловлена такими факторами, как длительность терапии и прием других лекарственных средств в составе комбинированной АРВТ.

Взаимодействие при проведении теста на каннабиноиды

Эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами, однако имеются сообщения о ложноположительных результатах анализа мочи на каннабиноиды у неинфицированных добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших эфавиренз. Положительный результат скрининг-теста на каннабиноиды рекомендуется подтверждать,

используя такие специальные методы, как газовая хроматография или масс-спектрометрия.

Прочие особые популяции

Активность «печеночных» ферментов у пациентов, одновременно инфицированных гепатитом В или С

Среди пациентов, серопозитивных по гепатиту В и/или С, повышение активности АСТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 13 % пациентов, принимавших эфавиренз, и у 7 % пациентов из контрольной группы, а повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 20 % и 7 % пациентов соответственно. Среди пациентов с сочетанной инфекцией 3 % пациентов, принимавших эфавиренз, и 2 % пациентов из контрольной группы прекратили терапию из-за нарушений функции печени (см. раздел 4.4).

Дети

Тип и частота нежелательных явлений у детей в целом сопоставимы с наблюдаемыми у взрослых пациентов, за исключением кожной сыпи, которая у детей встречается чаще (у 46 % детей), чем у взрослых и более выражена (тяжелая кожная сыпь наблюдалась у 5,3 % детей). С целью профилактики сыпи может быть целесообразным назначение соответствующих блокаторов H1-гистаминовых рецепторов детям до начала терапии эфавирензом. Хотя симптомы со стороны нервной системы у маленьких детей трудно выявить, полагают, что такие симптомы у детей наблюдаются реже и обычно бывают легкими. У 3,5 % пациентов наблюдались симптомы средней тяжести со стороны нервной системы, преимущественно головокружение. Ни у одного ребенка не наблюдалось тяжелых симптомов и не потребовалась отмена терапии из-за симптомов со стороны нервной системы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AG03

Механизм действия

Эфавиренз представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Эфавиренз является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы (ОТ) и существенно не ингибирует ВИЧ-2 ОТ и ДНК-полимеразы (α , β , γ и δ) клеток человека.

Противовирусная активность

Противовирусная эффективность эфавиренза *in vitro* оценивалась на лимфобластных клеточных линиях, моноклеарных клетках периферической крови и культурах макрофагов/моноцитов. Ингибирующая концентрация (ИК) эфавиренза, необходимая для 90–95% ингибирования (ИК₉₀₋₉₅) штаммов дикого типа или лабораторных клинических

изолятов, резистентных к зидовудину, находится в пределах от 0,46 до 6,8 нмоль/л.

Резистентность

Противовирусная эффективность эфавиренза в клеточной культуре в отношении разновидностей вируса с заменами аминокислот в ОТ в положениях 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 наибольшей резистентности к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в положении 100 (L100I, 17–22-кратное увеличение резистентности) и лизина на аспарагин в положении 103 (K103N, 18–33-кратное увеличение резистентности). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусов к препарату наблюдалось в отношении разновидностей ВИЧ, экспрессирующих замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в ОТ. Замена K103N являлась наиболее часто наблюдаемой заменой в ОТ вирусных штаммов, полученных от пациентов, у которых наблюдалось существенное увеличение количества вирусных частиц в плазме крови (возвратная виремия) в клинических исследованиях применения эфавиренза в комбинации с индинавиром или в комбинации с зидовудином и ламивудином. Данная мутация наблюдалась у 90 % пациентов с неэффективностью терапии эфавирензом. Также, хотя и реже, и часто только в комбинации с K103N, наблюдались замены в ОТ в положениях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225. Тип аминокислотных замен в ОТ, 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 ННИОТ. Два из трех исследованных устойчивых к делавирдину клинических изолятов обладали перекрестной резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в ОТ в положении 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 (возвратная виремия), 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 положении 108 (V108I) в ОТ. Среди протестированных изолятов после неэффективной терапии эфавирензом три изолята остались чувствительными как к эфавирензу, так и к невирапину и делавирдину, на клеточных культурах.

Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензом и ингибиторами протеазы является низкой вследствие различия ферментов-мишеней. Наличие перекрестной резистентности между эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами ОТ (НИОТ) также маловероятно вследствие различия участков связывания с мишенью и механизмов действия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У здоровых добровольцев максимальная концентрация ($C_{\max}$) эфавиренза в плазме крови 1,6–9,1 мкмоль/л достигалась через 5 ч после однократного приема внутрь препарата в дозах от 100 до 1600 мг. Дозозависимое увеличение $C_{\max}$ и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) наблюдалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг; при этом не наблюдалось дозопропорционального увеличения данных показателей, поэтому можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время достижения $C_{\max}$ в плазме крови (3–5 ч) не изменялось после многократного приема препарата, а равновесная концентрация в плазме крови достигалась через 6–7 суток.

У ВИЧ-инфицированных пациентов при достижении равновесной концентрации препарата в плазме крови средние значения $C_{\max}$, минимальной концентрации ($C_{\min}$) и AUC были линейны при приеме 200 мг, 400 мг и 600 мг эфавиренза 1 раз в сутки. У 35 пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки, $C_{\max}$ при достижении равновесной концентрации составляла $12,9 \pm 3,7$ мкмоль/л, $C_{\max} - 5,6 \pm 3,2$ мкмоль/л, AUC – 184 ± 73 мкмоль/л*ч.

Влияние приема пищи на всасывание

При однократном приеме здоровыми добровольцами эфавиренза в дозе 600 мг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, вместе с пищей с высоким содержанием жиров наблюдалось увеличение AUC на 28 % и $C_{\max}$ на 79 % в сравнении с данными показателями при приеме препарата натощак.

Распределение

Эфавиренз в высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 99,5–99,75 %), главным образом с альбумином. У ВИЧ-1 инфицированных пациентов ($n = 9$), которые принимали эфавиренз в дозах от 200 до 600 мг 1 раз в сутки в течение по меньшей мере 1 месяца, концентрация эфавиренза 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.

Биотрансформация

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 метаболизм эфавиренза, и что эфавиренз ингибирует изоферменты 2C9, 2C19 и 3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* эфавиренз не ингибировал изофермент CYP2E1 и ингибировал изоферменты CYP2D6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих применяемые в клинической практике.

Экспозиция эфавиренза в плазме крови может увеличиваться у пациентов, гомозиготных по полиморфизму гена G516T изофермента CYP2B6. Клиническая значимость такого изменения неизвестна, однако нельзя исключать возможность возрастания рисков развития и увеличения выраженности нежелательных реакций эфавиренза.

Было показано, что эфавиренз индуцирует изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, что приводит к индукции его собственного метаболизма, что может клинически выражаться у некоторых пациентов. При многократном приеме эфавиренза в дозе 200–400 мг в сутки здоровыми добровольцами в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции эфавиренза (на 22–42 % ниже предполагаемых значений) и более короткий период полувыведения – 40–55 ч (период полувыведения однократной дозы составляет 52–76 ч). Также было показано, что эфавиренз индуцирует УДФ-ГТ1А1, поэтому концентрация ралтегравира, который является субстратом УДФ-ГТ1А1, в плазме крови снижается при одновременном применении с эфавирензом.

Несмотря на то, что в исследованиях *in vitro* эфавиренз ингибировал изоферменты CYP2C9 и CYP2C19, в исследованиях *in vivo* наблюдалось как повышение, так и снижение экспозиции субстратов данных ферментов при одновременном применении с эфавирензом. Конечный эффект данного взаимодействия не установлен.

Элиминация

Эфавиренз имеет относительно большой период полувыведения, который составляет не менее 52 ч после приема однократной дозы и 40–55 ч после многократного применения. Приблизительно 14–34 % от принятой дозы эфавиренза выводится почками, менее 1 % дозы эфавиренза выводится почками в неизмененном виде.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизмененном виде почками выводится менее 1 % принятой дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

При однократном приеме препарата наблюдалось двукратное увеличение периода полувыведения эфавиренза у одного пациента с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по системе Чайлд-Пью), что указывает на повышенную степень кумуляции в таких случаях. При многократном приеме препарата не было выявлено значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по системе 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 системе Чайлд-Пью) на фармакокинетику эфавиренза (см. раздел 4.4).

Лица пожилого возраста

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

Пол и расовая принадлежность

У мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности наблюдались сходные фармакокинетические параметры эфавиренза.

Дети

Эфавиренз не изучался у детей в возрасте до 3 месяцев или с весом менее 3,5 кг. Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими. У 49 детей, принимавших эфавиренз в дозе, эквивалентной 600 мг (доза рассчитывалась исходя из массы тела), значение $C_{\max}$ составило 14,1 мкмоль/л, $C_{\min}$ – 5,6 мкмоль/л и AUC – 216 мкмоль/л*ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Бетадекс (бета-циклодекстрин)

Кальция стеарат

Кросповидон

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Повидон К-25

Полисорбат-80 (Твин-80)

Целлюлоза микрокристаллическая

Оболочка пленочная

Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)

Полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000)

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

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

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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