МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002993 - 120515
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭФАВИРЕНЗ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эфавиренз

Международное непатентованное название: эфавиренз

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав:

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Активное вещество: эфавиренз - 200,00 и 600,00 мг;

Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат 100,00 мг / 300,00 мг, крахмал кукурузный 24,00 мг / 72,00 мг, натрия лаурилсульфат 5,67 мг / 17,00 мг, повидон К-30 13,33 мг / 40,00 мг, кроскармеллоза натрия 20,33 мг / 60,00 мг, кросповидон XL-10 18,67 мг / 56,00 мг, магния стеарат 4,00 мг / 12,00 мг.

Вспомогательные вещества (оболочка): Опадрай белый (поливиниловый спирт 38,6%, титана диоксид 30,0%, тальк 17,5%, макрогол 10.9%, лецитин 3.0%) 10,66 мг / 19,00 мг; макрогол 4000 0,08 мг / 0,04 мг, полисорбат-80 0,48 мг / 0,70 мг, гипромеллоза 1,00 мг / 1,20 мг, титана диоксид 0,64 мг / 0,66 мг, краситель хинолиновый желтый 1,14 мг / 1,40 мг.

Описание

Дозировка 200 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Дозировка 600 мг

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до коричневато-желтого цвета, с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AG03

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия. Эфавиренз представляет собой селективный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека тип 1

(ВИЧ-1). Является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы, не ингибирует ВИЧ-2 обратную транскриптазу и ДНК-полимеразы (α, β, γ и δ) клеток человека.

Чувствительность ВИЧ in vitro: клиническое значение данных о чувствительности ВИЧ-1 к эфавирензу in vitro не установлено. Противовирусная эффективность эфавиренза in vitro оценивалась на линиях лимфобластных клеток, мононуклеарных клеток периферической крови и культурах макрофагов/моноцитов. Концентрация эфавиренза, необходимая для 90-95% ингибирования адаптированных к лабораторным условиям штаммов дикого типа и клинических изолятов, находится в пределах от 0,46 до 6,8 нмоль/л. Эфавиренз демонстрировал синергическую активность в культуре клеток в комбинации с аналогами нуклеозидов - ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), зидовудином, диданозином и ингибитором протеазы индинавиром.

Устойчивость. Активность эфавиренза 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 такой же, как в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными заменами, приводящими к появлению самой высокой устойчивости к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в позиции 100 (L100I, 17-22-кратная устойчивость) и лизина на аспарагин в позиции 103 (K103N, 18-33-кратная устойчивость). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусов к препарату наблюдалось в отношении разновидностей ВИЧ, которые помимо других замен аминокислот в обратной транскриптазе экспрессировали K103N.

K103N - наиболее часто наблюдаемая замена в обратной транскриптазе в вирусных изолятах, полученных от пациентов, у которых наблюдалось выраженное усиление вирусной нагрузки в ходе клинических исследований эфавиренза в комбинации с индинавиром или комбинации зидовудина с ламивудином. Данная мутация наблюдаласьу90% пациентов с неэффективностью терапии эфавирензем. Наблюдались также замены в обратной транскриптазе в положениях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225, но реже и часто только в сочетании с K103N. Тип замен аминокислот в обратной транскриптазе, связанный с устойчивостью к эфавирензу, не зависел от других противовирусных препаратов, применявшихся в комбинации с эфавирензом.

Перекрёстная резистентность. Изучение профилей перекрёстной резистентности эфавиренза, невирапина и делавирдина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трём ННИОТ. Два из трёх исследованных делавирдин-устойчивых клинических изолята обладали перекрёстной

резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в обратной транскриптазе в позиции 236, не обладал перекрёстной резистентностью к эфавирензу. Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеаров периферической крови пациентов, включённых 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 различных участков связывания с мишенью и различных механизмов действия.

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального приема разовой дозы от 100 до 1600 мг максимальная концентрация (Cmax) эфавиренза в плазме достигалась через 3-5 ч и составляла 1,6-9,1 мкмоль/л. Дозозависимое увеличение Cmax и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) наблюдается при приёме препарата в дозах до 1600 мг; это увеличение меньше пропорционального, что указывает на снижение абсорбции при более высоких дозах. Время достижения Cmax не изменяется после многократного приема, а равновесная концентрация в плазме достигается через 6-7 дней. У ВИЧ-инфицированных пациентов в период стабильного состояния средние показатели Cmax, (минимальной концентрации) Cmin и AUC имеют линейный характер при применении в суточной дозе 200, 400 и 600 мг.

Влияние пищи на всасывание. Биодоступность однократной дозы эфавиренза 600 мг при приёме вместе с пищей с высоким содержанием жиров (около 1000 ккал, 50-60% калорий за счет жира) увеличивается в среднем на 28% по сравнению с приёмом той же дозы препарата натощак.

Распределение. Связь с белками плазмы крови - 99,5-99,75% (преимущественно с альбумином). Концентрация в спинномозговой жидкости - 0,26-1,19% (в среднем 0,69%) от таковой в плазме, что примерно в 3 раза выше, чем не связанная с белками (свободная) фракция в плазме.

Метаболизм. Метаболизируется главным образом системой цитохрома Р450 (в основном CYP3A4 и CYP2B6) до гидроксилированных метаболитов с последующим их глюкуронированием. Метаболиты фармакологически неактивны. Эфавиренз индуцирует ферменты системы цитохрома Р450, что приводит к стимулированию его собственного метаболизма. Многократный прием доз 200-400 мг в сутки в течение 10 дней вызывает его кумуляцию в меньшей, чем ожидается степени (на 22-42% меньше), и с более коротким конечным периодом полувыведения ($T_1/_2$) - 40-55 ч после многократных приемов (Т1/2 разовой дозы - 52-76 ч). Степень индукции CYP3A4 сходна при введении доз эфавиренза 400 мг и 600 мг.

Эфавиренз ингибирует изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 в диапазоне наблюдавшихся в плазме концентраций. Не ингибирует CYP2E1; CYP2D6 и CYP1A2 подавляет только в концентрациях, значительно превышающих применяющиеся в клинике. Экспозиция эфавиренза в плазме крови может увеличиваться у пациентов, гомозиготных по полиморфизму гена G516T изофермента CYP2B6. Так же было показано, что эфавиренз индуцирует изоформу 1A1 уридиндифосфат-глюкоронилтрансферазы (УДФ-ГТ1А1), поэтому концентрация ралтегравира, который является субстратом УДФ-ГТ1А1, в плазме крови снижается при одновременном применении с эфавирензем.

Выведение. Около 14-34% эфавиренза выводится с мочой, менее 1% дозы выводится через почки в неизменённом виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов.

Печеночная недостаточность. У пациентов с легкой степенью тяжести печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайльд-Пью) не обнаружено существенных различий в фармакокинетике эфавиренза. 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.

Почечная недостаточность. Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако, учитывая, что менее 1% эфавиренза экскретируется с мочой в неизменённом виде, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на его выведение.

Пол, расовая принадлежность и пожилой возраст. Не обнаружено существенных различий в фармакокинетике эфавиренза у мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности. Каких-либо фармакокинетических различий у

пациентов старше 65 лет не выявлено, хотя клинические исследования эфавиренза не включали достаточного количества пациентов 65 лет и старше.

Дети. У детей в возрасте до 3 лет или массой тела менее 13 кг действие эфавиренза не изучалось. Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому другому компоненту препарата.
- Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, мидазолама, триазолама, пимозида, бепридила, алкалоидов спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин) (конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма этих лекарственных препаратов и создать возможность серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений, в т.ч. аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания).
- Одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*, поскольку при этом возможно снижение концентрации эфавиренза в плазме крови и снижение его клинического эффекта.
- Одновременный прием с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы, другими ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Масса тела менее 32,5 кг (для дозировки 200 мг), масса тела менее 40 кг (для дозировки 600 мг).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью).

С осторожностью

- Пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных реакций со стороны психики.
- Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).
- Пациенты, имеющие судороги (в том числе в анамнезе).

- Пациенты, получающие сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, вигабатрин (необходимо осуществлять периодический контроль за концентрацией в крови).

- Одновременное применение с дарунавиром, артеметером/люмефантрином.

Беременность и период грудного вскармливания

Адекватных и хорошо контролируемых исследований 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, принимающих 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 эфавирензем.

Неизвестно, выделяется ли эфавирнез 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 рекомендуют принимать перед сном на пустой желудок.

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

Для улучшения переносимости побочных эффектов со стороны нервной системы первые 2-4 недели лечения, а также у пациентов, у которых эти эффекты сохраняются, рекомендуется принимать препарат перед сном.

Взрослым и детям весом более 40 кг

- по 600 мг один раз в составе комбинированной терапии с ингибиторами протеазы и/или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

Дети с массой тела более 32,5 кг: в комбинации с ингибиторами протеазы и/или НИОТ для детей с массой тела от 32,5 кг дозы подбирают в зависимости от массы тела (см. Таблицу 1).

Эвафиренз может назначаться только тем детям, которые могут глотать таблетки.

Таблица 1. Дозы для детей при назначении Эфавиренза один раз в сутки

Вес (кг)	Доза Эфавиренза (мг)
32.5 до < 40	400
От 40 и более	600

Коррекция дозы.

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

При одновременном применении эфавиренза с вориконазолом, поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг каждые 12 часов, а дозу эфавиренза необходимо снизить на 50%, т.е. до 300 мг один раз в день. При прекращении терапии вориконазолом необходимо восстановить дозу эфавиренза.

Пациенты с почечной недостаточностью.

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 «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 нарушениями 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

Побочные эффекты классифицируются по частоте развития: очень часто (>10%), часто (>1% и <10%), нечасто (>0,1% и <1%), редко (>0,01% и <0,1%), очень редко (< 0,01%).

Со стороны нервной системы: часто - расстройство внимания, головокружение, головная боль, сонливость, нарушение мозжечковой координации и равновесия; нечасто - возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, тремор, судороги, патологическое мышление. Обычно симптомы исчезают через 2-4 недели от начала приема препарата

Со стороны психики: часто - патологические сновидения, тревога, беспокойство, депрессия, бессонница, лабильность; нечасто - склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, параноидальное поведение, психоз, суицидальные попытки, суицидальные намерения; редко: завершенные самоубийства, бредовые состояния, мания, паранойя, невроз.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности.

Со стороны органа зрения: нечасто - нечёткость зрительного восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боли в животе, диарея, тошнота, рвота; нечасто - панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - острый гепатит; редко - печёночная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: редко – одышка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ощущение сердцебиения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь; часто - кожный зуд; нечасто - многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, редко - фотоаллергический дерматит.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - гинекомастия. *Лабораторные показатели: печеночные ферменты:* часто - повышение активности "печеночных" трансаминаз: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), амилазы. *Липиды:* в некоторых случаях наблюдалось повышение содержания общего холестерина и липопротеинов высокой плотности на 10-20%.

Общие нарушения: часто - повышенная утомляемость, сосудистые нарушения, остеонекроз; нечасто – астения, «приливы» крови к коже лица.

Описание отдельных нежелательных явлений.

Кожная сыпь, как правило, легкой и умеренной степени обычно проходит при продолжении лечения. Менее чем у 1% больных, получающих препарат, наблюдается тяжелая сыпь, в т.ч. буллезная, с мокнутием, десквамацией или язвами. У больных с тяжелой сыпью, сопровождающейся образованием волдырей, десквамацией, вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, препарат необходимо отменить. Сыпь наблюдалась у 26 детей из 57 (46%), получавших эфавиренз в течение 48 недель, у трех пациентов наблюдалась тяжелая форма сыпи. Многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречались у 0,1% пациентов (подробное описание см. раздел «Особые указания).

Симптомы со стороны психики. Серьезные психиатрические побочные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших эфавиренз: тяжелая депрессия, суицидальные мысли и попытки, агрессивное поведение, параноидальное поведение, мания. Пациенты, у которых наблюдались психические расстройства в анамнезе, подвержены большему риску серьезных психиатрических побочных реакций. Имелись постмаркетинговые сообщения о тяжелой депрессии, о смерти в результате самоубийства, о бреде и психозо-подобном поведении (подробное описание см. раздел «Особые указания).

Симптомы со стороны нервной системы. Симптомы, включая головокружение, бессонницу, сонливость, нарушение концентрации внимания и патологические сновидения наблюдались у пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг ежедневно. Данные симптомы обычно начинались в течение первых двух дней терапии и обычно исчезали после первых 2-4 недель. Пациенты должны быть проинформированы о том, что если возникают данные симптомы, то вероятно они улучшатся при продолжении терапии. Симптомы со стороны нервной системы могут возникать чаще, когда эфавиренз принимают одновременно с едой; применение препарата на ночь, возможно, улучшит переносимость данных симптомов и может быть рекомендовано в течение первых недель применения препарата.

Печеночная недостаточность. Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии печеночной недостаточности (у пациентов, у которых ранее не отмечалось нарушения функции печени или других факторов риска), которая характеризовалась молниеносным течением, в некоторых случаях приводящая к трансплантации или летальному исходу (подробное описание см. раздел «Особые указания).

Остеонекроз. наблюдались случаи остеонекроза, преимущественно у пациентов с известными факторами риска, с длительной ВИЧ-инфекцией, а также у пациентов, которые длительно принимали комбинированную АРВТ. Однако частота этого осложнения не установлена.

Липодистрофия и метаболические нарушения. Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая потерю периферического и лицевого подкожного жира, увеличение внутрибрюшинного и внутреннего жира, гипертрофию груди и аккумуляцию жира в задней части шеи («горб буйвола»). Комбинированная антиретровирусная терапия может вызвать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (подробное описание см. раздел «Особые указания).

Синдром восстановления иммунитета наблюдался у пациентов, принимающих комбинацию антиретровирусных препаратов, включая эфавиренз. В начале лечения усиление иммунного ответа вследствие терапии может приводить к воспалительной реакции на негативные или остаточные оппортунистические инфекции, нуждающиеся в дальнейшей оценке и лечении. Сообщалось о возможном развитии *аутоиммунных заболеваний* (например, болезнь Грейвса), однако время их возникновения может быть более разнообразным и эти события могут возникнуть через несколько месяцев после начала лечения (подробное описание см. раздел «Особые указания).

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 антигистаминных препаратов детям до начала терапии эфавирензом с целью профилактики сыпи может быть целесообразным.

Передозировка

Сообщалось об усилении симптомов со стороны нервной системы у пациентов при случайном приеме дозы 600 мг 2 раза в сутки. У одного пациента отмечались непроизвольные мышечные сокращения.

Лечение: общие поддерживающие меры, включая контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Для ускорения выведения неабсорбировавшегося препарата можно использовать активированный уголь. Специфического антидота не существует. Эффективность диализа маловероятна, поскольку эфавиренз активно связывается с белками.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Эфавиренз является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1, поэтому может снижать концентрацию в плазме лекарственных препаратов, являющихся субстратами данных изоферментов. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19, однако в исследованиях in vitro эфавиренз оказывал на них ингибирующее действие. Концентрация эфавиренза может быть увеличена при совместном применении с лекарственными средствами (например, ритонавир) или с пищей (например, грейпфрутовый сок), которые ингибируют изоферменты CYP3A4 или CYP2B6. Лекарственные средства, которые индуцируют данные ферменты, могут привести к снижению концентрации в плазме эфавиренза.

Эфавиренз не должен применяться одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, беприлилом и алкалоидами

спорыньи (например, эрготамином, дигидроэрготамином, эргометрином, метилэргометрином), поскольку ингибирование их метаболизма эвафирензом может вызвать серьёзные, угрожающие жизни нежелательные явления.

Зверобой: противопоказан одновременный приём эвафиренза и препаратов, содержащих зверобой, поскольку это может привести к снижению концентрации эвафиренза в плазме. Данный эффект обусловлен индукцией изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтической эффективности и развитию резистентности. 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.

Сопутствующие антиретровирусные препараты.

Ингибиторы протеазы ВИЧ.

Атазанавир: одновременное применение с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется. Если совместное применение атазанавира с ННИОТ требуется, то необходимо увеличить дозы обоих препаратов (атазанавира и ритонавира) до 400 мг и 200 мг, соответственно. Необходимо осуществлять терапевтический мониторинг.

Дарунавир: одновременное применении с дарунавиром/ритонавиром в дозе 800/100 мг один раз в день может привести к снижению Cmin дарунавира. Применение эфавиренза в сочетании с дарунавиром/ритонавиром в дозе 600/100 мг возможно два раза в день. Данная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Индинавир: при одновременном применении с индинавиром (по 800 мг каждые 8 ч) AUC и Cmin индинавира снижаются на 31 и 40% соответственно в результате индукции CYP3A4.

При назначении эфавиренза 600 мг один раз в сутки с *индинавиром/ритонавиром* 800/100 мг дважды в день AUC, Cmax и Cmin индинавира снижались примерно на 25, 17 и 50% соответственно. Фармакокинетические показатели эфавиренза, принимаемого в комбинации с индинавиром/ритонавиром, сравнимы с показателями, которые даёт терапия одним эфавирензом (600 мг один раз в сутки).

Не требуется подбора специальной дозы при назначении эфавиренза с индинавиром или индинавиром/ритонавиром.

Лопинавир/ритонавир: при применении данной комбинации с эфавирензом концентрация в плазме лопинавира снижается на 30-40%. При одновременном назначении с эфавирензом (600 мг один раз в сутки) следует рассмотреть целесообразность увеличения доз лопинавира/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). Однако, следует соблюдать осторожность, поскольку такая коррекция дозы для некоторых пациентов может оказаться недостаточной. Доза лопинавира/ритонавира в таблетках должна быть увеличена до 500/125 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензем 600 мг 1 раз в сутки.

Нелфинавир: при одновременном приёме нелфинавира (750 мг 3 раза в день) AUC и Cmax нелфинавира увеличивается на 20 и 21% соответственно. При назначении эфавиренза в комбинации с нелфинавиром коррекции дозы не требуется.

Ритонавир: одновременный прием эфавиренза в дозе 600 мг 1 раз в день перед сном и ритонавира в дозе 500 мг каждые 12 ч приводил к увеличению частоты побочных эффектов (в т.ч. головокружения, тошноты, парестезии) и отклонению лабораторных показателей (повышению активности "печеночных" ферментов). При назначении эфавиренза совместно с ритонавиром рекомендуется вести постоянное наблюдение за активностью ферментов печени.

Саквинавир: при одновременном приеме саквинавира (1200 мг 3 раза в день) AUC и Cmax саквинавира снижаются на 62 и 50% соответственно. Назначение эфавиренза в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеаз не рекомендуется.

Саквинавир/ритонавир: нет данных о возможном взаимодействии эфавиренза и комбинации саквинавир+ритонавир.

Фосампренавир: хотя эфавиренз снижает Cmax, Cmin и AUC ампренавира приблизительно на 40%, эффект эфавиренза компенсируется фармакокинетическим бустерным эффектом ритонавира. Таким образом, если эфавиренз назначается в комбинации с фосампренавиром (700 мг два раза в сутки) и ритонавиром (100 мг два раза в сутки) специального подбора дозы не требуется.

Кроме того, когда эфавиренз назначается в комбинации с фосампренавиром/ нелфинавиром, нет необходимости в коррекции дозы любого из этих препаратов. Лечение эфавирензом в комбинации с фосампренавиром/саквинавиром не рекомендуется, поскольку данная комбинация вызывает взаимное ослабление действия.

ННИОТ: исследования по оценке применения эфавиренза в комбинации с другими

ННИОТ не проводились, поэтому данные о возможных фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействиях отсутствуют.

Антагонисты CCR5. Маравирок. При одновременном применении с маравироком концентрации эфавиренза не измерялись, взаимодействие не ожидается. См. инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входит маравирок.

Ингибиторы интегразы ВИЧ. Ралтегравир. При одновременном применении с ралтегравиром коррекции дозы не требуется.

НИОТ: исследования взаимодействий эфавиренза и препаратов из группы НИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, зидовудином и тенофовира дизопроксилфумаратом. Клинически значимые 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 метаболизирующие ферменты и пути выведения. Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

Ингибиторы протеазы гепатита С: *Боцепревир.* При одновременном применении боцепревира с эфавирензем отмечалось уменьшение плазменных концентраций боцепревира. Данное состояние не имеет клинического значения.

Телапревир. При одновременном применении эфавиренза и телапревира, последний должен применяться в дозе 1125 мг каждые 8 часов.

Симепревир. В результате значительного снижения концентрации в плазме симепревира из-за индукции изоферментов CYP3A4 эфавирензем, возможно снижение терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира и эфавиренза не рекомендуется.

Противомикробные препараты:

Кларитромицин: одновременный приём эфавиренза по 400 мг 1 раз в сутки с кларитромицином по 500 мг каждые 12 ч в течение 7 дней приводит к снижению AUC и Cmax кларитромицина на 39 и 26% соответственно, тоща как AUC и Cmax активного гидроксиметаболита кларитромицина увеличиваются на 34 и 49% соответственно. Клиническая значимость изменения концентрации кларитромицина в плазме неизвестна. У 46% пациентов при приеме эфавиренза и кларитромицина отмечаются кожные высыпания. При назначении совместно с кларитромицином коррекции дозы эфавиренза не требуется. Вместо кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина.

Азитромицин: клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не обнаружено. При назначении азитромицина в комбинации с эфавирензом коррекции доз не требуется.

Другие антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин)/эфавиренз. Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.

Рифампицин: при применении одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, доза эфавиренза должна быть увеличена до 800 мг/сут. При назначении одновременно с эфавирензем коррекции дозы рифампицина не требуется. При коррекции дозы следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ.

Рифабутин: не оказывает существенного влияния на фармакокинетику эфавиренза. Однако при одновременном применении с эфавирензом суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%. Для терапевтических схем, в которых рифабутин принимается два или 3 раза в неделю, доза рифабутина должна быть удвоена.

Противогрибковые препараты: поскольку невозможно дать рекомендаций по изменению режима дозирования *итраконазола,* следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых препаратов.

Следует избегать одновременного применения *позаконазола* и эфавиренза, если только ожидаемая польза для пациента не превышает возможный риск.

При одновременном применении эфавиренза с *вориконазолом*, поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг каждые 12 часов, а дозу эфавиренза необходимо снизить на 50%, т.е. до 300 мг один раз в день. При прекращении терапии вориконазолом необходимо восстановить дозу эфавиренза.

При одновременном назначении *флуконазола* и эфавиренза какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечается.

Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования *кетоконазола* и других противогрибковых средств – производных имидазола.

Противомалярийные.

Артеметер/люмефантрин. Возможно снижение антималярийного эффекта вследствие снижения концентрации артеметера и люмефантрина при одновременном применении с эфавирензем. Следует соблюдать осторожность при применении данной комбинации.

Атовахон/прогуанил. По возможности одновременного применения следует избегать.

Антациды/фамотидин: антациды, содержащие гидроксид алюминия или магния и фамотидин, не влияют на всасывание эфавиренза. На основании этих данных можно предположить, что изменение желудочного pH в связи с приёмом других лекарственных препаратов, скорее всего, не влияет на всасывание эфавиренза.

Антикоагулянты: эфавиренз может увеличивать или снижать плазменную концентрацию и эффект варфарина или аценокумарола.

Противосудорожные средства: при одновременном применении фенитоина и фенобарбитала с эфавирензом возможно снижение или повышение концентраций данных препаратов в плазме крови, поэтому следует проводить периодический мониторинг их концентраций в плазме.

При одновременном применении карбамазепина, вальпроевой кислоты, вигабатрина и габапептина с эфавирензем не требуется коррекции их режима дозирования, однако следует проводить периодический мониторинг концентраиции препаратов в плазме. Рекомендуется применение альтернативных противосудорожных препаратов.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эфавиренз пациентам, имеющим судороги в анамнезе.

Антидепрессанты: при одновременном применении пароксетина и эфавиренза каких-либо клинически значимых изменений фармакокинетических параметров не отмечается. При использовании пароксетина и флуоксетина в комбинации с эфавирензом коррекции доз этих препаратов не требуется. Сертралин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику эфавиренза, эфавиренз уменьшает Cmax и AUC сертралина на 29 и 39% соответственно. Увеличение дозы сертралина при назначении в комбинации с эфавирензом должно проводиться под контролем клинического ответа.

Лоразепам: эфавиренз увеличивает Cmax и AUC лоразепама на 16 и 7% соответственно. При одновременном назначении эфавиренза и лоразепама коррекции доз препаратов не требуется.

Цетиризин: не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры эфавиренза. Эфавиренз снижает Cmax цетиризина на 24 %, но не изменяет AUC. При одновременном назначении эфавиренза и цетиризина коррекции доз препаратов не требуется.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина. *Бупропион.* Следует руководствоваться клиническим ответом для увеличения дозы бупропиона, но не выше максимально допустимой дозы. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.

Пероральные контрацептивы: после однократного приема этинилэстрадиола AUC под действием эфавиренза увеличивается на 37%, при этом достоверного изменения Cmax этинилэстрадиола не отмечается. Клиническое значение этих эффектов неизвестно. Влияния разовой дозы этинилэстрадиола на Cmax или AUC эфавиренза не наблюдается. Поскольку результаты возможного взаимодействия эфавиренза с пероральными контрацептивами полностью не изучено, в дополнение к ним следует применять методы

барьерной контрацепции. При одновременном применении эфавиренза и депо-медроксипрогестерона ацетата, этоногестрела в дополнении к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.

Метадон: эфавиренз снижает уровень Cmax и AUC метадона на 45 и 52% соответственно; следует постепенно повышать дозу метадона, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены опиатов. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы: аторвастатин, правастатин и симвастатин не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры эфавиренза, эфавиренз снижает их концентрации в плазме, что может потребовать коррекции доз аторвастатина, правастатина и симвастатина. При одновременном применении с розувостатином коррекции дозы не требуется. Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови.

Гормональные контрацептивы. *Депомедроксипрогестерон ацетат.* Из-за ограниченного количества имеющейся информации, помимо гормональных контрацептивов должны использоваться надежные методы барьерной контрацепции.

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус). Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессантов. При начале и/или прекращении терапии эфавирензом необходимо проведение мониторинга концентрации иммунодепрессантов (до достижения стабильной концентрации, по крайней мере 2 недели).

Бупренорфин. При одновременном применении с бупренорфином, коррекции дозы бупренорфина или эфавиренза не требуется.

Блокаторы кальциевых каналов: эфавиренз понижает Cmax и AUC дилтиазема и его метаболитов. Повышение фармакокинетических показателей эфавиренза при одновременном применении с дилтиаземом клинически незначимо и не требует коррекции дозы эфавиренза. Эфавиренз при одновременном применении с фелодипином, никардипином, нифедипином, верапамилом (субстраты CYP3A) может снижать их концентрации в плазме. Вопрос о необходимости коррекции доз блокаторов «медленных» кальциевых каналов решается с учетом клинического ответа.

Экстракты Гинго Билоба. Применение эфавиренза с экстрактами Гинго Билоба не рекомендуется.

Взаимодействие с тестом на каннабиноиды: эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами. Отмечались ложноположительные результаты анализа

мочи на каннабиноиды только при использовании анализа CEDIA DAU Multi-Level THC, который применяется для скрининга, но не при использовании других методов анализов на каннабиноиды, включая тесты, которые применяются для подтверждения положительных результатов.

Особые указания

Эфавиренз не применяют в качестве монотерапии (быстро развивается перекрестная устойчивость вируса) для лечения ВИЧ или в качестве единственного препарата, добавленного к безуспешному лечению.

Лечение препаратом всегда следует начинать в комбинации с одним или несколькими антиретровирусными лекарственными препаратами, которых данный больной ранее не получал. При выборе новых антиретровирусных лекарственных средств для применения их в комбинации следует учитывать возможность перекрестной устойчивости вируса. При назначении препаратов, которые следует применять одновременно с эфавирензем, врач должен обратиться к соответствующим «Инструкциям по медицинскому применению» данных препаратов.

Пациентам следует сообщить, что антиретровирусная терапия, в том числе с эфавирензем, не предохраняет от передачи вируса ВИЧ через половой контакт или через кровь, поэтому следует придерживаться соответствующих мер предосторожности.

Совместное применение эфавиренза с комбинированными препаратами, содержащими эфавиренз, эмтрицитабин и дизопроксилфумарат тенофовира, не рекомендуется.

Женщинам фертильного возраста в период лечения следует избегать беременности. Необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (в т.ч. пероральные или другие гормональные контрацептивы).

Если из-за развития нежелательных лекарственных реакций необходимо прекращение терапии препаратом эфавиренз, следует одновременно отменить все антиретровирусные лекарственные препараты.

Кожная сыпь обычно проходит при продолжении лечения. Антигистаминные лекарственные препараты и/или глюкокортикостероиды могут улучшить переносимость терапии и ускорить исчезновение сыпи. Менее чем у 1% больных, получающих препарат, наблюдается тяжелая сыпь, в т.ч. буллезная, с мокнутием, десквамацией или язвами. У больных с тяжелой сыпью, сопровождающейся образованием волдырей, десквамацией, вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, препарат необходимо отменить. Во избежание появления резистентных вирусов при отмене препарата следует также рассмотреть возможность отмены других антиретровирусных лекарственных препаратов.

Сыпь наблюдалась у 26 детей из 57 (46%), получавших эфавиренз в течение 48 недель, у трех пациентов наблюдалась тяжелая форма сыпи. Назначение антигистаминных лекарственных препаратов до начала терапии эфавирензем у детей с целью профилактики возникновения сыпи может быть целесообразным.

Многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречались у 0,1% пациентов. Эфавиренз не рекомендован пациентам, у которых ранее на фоне приема других ННИОТ развились угрожающие жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона).

Психиатрические симптомы. Психиатрические побочные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших эфавиренз. Пациенты, у которых наблюдались психические расстройства в анамнезе, подвержены большему риску серьезных психиатрических побочных реакций, например, тяжелая депрессия чаще встречалась у пациентов с депрессией в анамнезе. Имелись постмаркетинговые сообщения о тяжелой депрессии, о смерти в результате самоубийства, о бреде и психозоподобном поведении. Пациенты должны быть проинформированы о том, что если у них возникнут такие симптомы (тяжелая депрессия, психоз или суицидальные мысли), они должны обратиться к врачу для оценки возможной связи данных симптомов с применением эфавиренза. При ее установлении необходимо определить превосходит ли польза от применения препарата потенциальный риск психиатрических побочных явлений.

Симптомы со стороны нервной системы. Симптомы, включая головокружение, бессонницу, сонливость, нарушение концентрации внимания и патологические сновидения наблюдались у пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг ежедневно. Данные симптомы обычно начинались в течение первых двух дней терапии и обычно исчезали после первых 2-4 недель. Пациенты должны быть проинформированы о том, что если возникают данные симптомы, то вероятно они улучшатся при продолжении терапии.

Синдром восстановления иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время применения комбинации антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные оппортунистические инфекции, которые могут привести к серьезным клиническим симптомам. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев начала терапии. Возможно развитие: цитомегаловирусного ретинита, генерализованной и/или локальной микобактериальной инфекции, пневмонии, вызванной Pneumocystis jiroveci.

Любая воспалительная реакция должны быть оценена и по мере необходимости назначено лечение.

Сообщалось о возможном развитии *аутоиммунных заболеваний* (например, болезнь Грейвса), однако время их возникновения может быть более разнообразным и эти события могут возникнуть через несколько месяцев после начала лечения.

Липодистрофия и метаболические нарушения. Комбинированная антиретровирусная терапия вызывала перераспределение подкожно-жировой клетчатки в организме (липодистрофии) у больных ВИЧ-инфекцией. Высокий риск липодистрофии были связаны с индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, а также с большей продолжительностью антиретровирусной терапии. Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия. Клиническое обследование должно включать физическую оценку признаков перераспределения жира, измерение содержания липидов в сыворотке крови и глюкозы в крови. В период лечения необходимо контролировать концентрацию холестерина в плазме крови.

Остеонекроз. Этиология остеонекроза считается многофакторной (в том числе применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелый иммунодефицит, высокий индекс массы тела). Случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинации антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают боль и скованность в суставах или затруднение в движении.

Особые группы пациентов.

Нарушение функции печени. Эфавиренз противопоказан пациентам с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайльд-Пью). У пациентов с легкой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайльд-Пью) не обнаружено существенных различий в фармакокинетике эфавиренза. Пациенты должны тщательно следить за дозозависимыми побочными реакциями, особенно со стороны нервной системы. В период лечения необходимо контролировать активность «печеночных» ферментов у больных с известным или подозреваемым гепатитом В или С в анамнезе, а также у больных, получающих другие гепатотоксичные препараты. У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический активный гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной схемой.

В случае стойкого повышения активности сывороточных трансаминаз, более чем в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы, следует сопоставить преимущества продолжения лечения с риском значительного гепатотоксического действия. Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии печеночной недостаточности у пациентов, у которых ранее не отмечалось нарушения функции печени. Необходимо проведение мониторинга активности «печеночных» ферментов у пациентов, в том числе без нарушения функции печени или других факторов риска.

Нарушение функции почек. Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако, учитывая, что менее 1% эфавиренза экскретируется с мочой в неизменённом виде, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на его выведение. Нет существенного опыта применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, поэтому рекомендуется мониторинг безопасности в этой группе пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Клинические исследования эфавиренза не включали достаточного количества пациентов 65 лет и старше.

Дети. У детей в возрасте до 3 лет или массой тела менее 13 кг действие эфавиренза не изучалось.

Судороги. Судороги наблюдались у пациентов, принимающих эфавиренз. Пациентам, которые получают сопутствующие противосудорожные средства, метаболизирующиеся печенью, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, может потребоваться проведение периодического контроля плазменных концентраций. При совместном применении карбамазепина с эфавирензом было отмечено снижение концентрации карбамазепина. Необходимо предупреждать пациентов о возможном снижении концентрации противосудорожных препаратов и применять данную комбинацию с осторожностью. Пациенты с судорожными припадками в анамнезе должны находиться под особым наблюдением.

В период лечения необходимо контролировать *активность "печеночных" ферментов* у больных с известным или подозреваемым гепатитом В или С в анамнезе, а также у больных, получающих другие гепатотоксические препараты. В случае стойкого повышения активности сывороточных трансаминаз, более чем в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы, следует сопоставить преимущества продолжения лечения с риском значительного гепатотоксического действия.

В период лечения необходимо контролировать *концентрацию холестерина* в плазме крови. Пациентов необходимо информировать о возможных неврологических и психиатрических реакциях, а также о потенциальном аддитивном эффекте на

центральную нервную систему при одновременном приеме с алкоголем или психотропными препаратами.

Влияние пищи. Применение эфавиренза с пищей может привести к увеличению его всасывания и к увеличению частоты побочных реакций. Рекомендуется принимать эфавиренз на пустой желудок, желательно перед сном.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Эфавиренз может вызывать головокружение, нарушение внимания, бессонницу и другие нежелательные лекарственные реакции со стороны ЦНС. Пациентов следует предупредить, что если у них появятся любые из этих симптомов, им следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 200 мг и 600 мг.

По 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, запечатанную алюминиевой фольгой, с навинчивающейся крышкой с прокладкой и имеющей приспособление, препятствующее открытию банки детьми.

Одну банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «АРС», Россия

Производитель

Ларк Лабораториз (И) ЛТД.

SP-1192-E, Фаза IV, Промышленная зона Риико, Бхивади, район Алвар, Раджастан, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

123100, г. Москва, а/я 57

Представитель компании М.Ю.Тихонов