

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЭФАВИРЕНЗ КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-004484

Торговое наименование: Эфавиренз Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: эфавиренз

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 200 мг, содержит:

действующее вещество: эфавиренз 200 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза низкомолекулярная (гидроксипропилцеллюлоза) 10 мг, кремния диоксид коллоидный 4 мг, croscармеллоза натрия 16 мг, лактозы моногидрат 73 мг, магния стартер 4 мг, натрия лаурилсульфат 4 мг, повидон К-30 18 мг, целлюлоза микрокристаллическая 71 мг;

состав пленочной оболочки: Опалдрай желтый 12 мг, в том числе: [гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,2 мг, гипрометеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 4,08 мг, титана диоксид 3,222 мг, краситель железа оксид желтый 0,4956 мг, краситель солнечный закат желтый 0,0024 мг].

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 600 мг, содержит:

действующее вещество: эфавиренз 600 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза низкомолекулярная (гидроксипропилцеллюлоза) 30 мг, кремния диоксид коллоидный 12 мг, crocкармеллоза натрия 48 мг, лактозы моногидрат 219 мг, магния стартер 12 мг, натрия лаурилсульфат 12 мг, повидон К-30 34 мг, целлюлоза микрокристаллическая 213 мг;

состав пленочной оболочки: Опалдрай желтый 36 мг, в том числе: [гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 12,6 мг, гипрометеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 12,24 мг, титана диоксид 9,666 мг, краситель железа оксид желтый 1,4868 мг, краситель солнечный закат желтый 0,0072 мг].

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые (дозировка 200 мг) или овальные двояковыпуклые (дозировка 600 мг), покрытые пленочной оболочкой коричневого-желтого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AG03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия: Эфавиренз представляет собой неинкулозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Эфавиренз является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы (ОТ) и эффективно не ингибирует ВИЧ-2 ОТ и ДНК-полимеразы (α, β, γ, δ) слеток человека.

Противовирусная активность. Противовирусная эффективность эфавиренза *in vitro* оценивалась на лимфоцитах клеточных линий, мононуклеарных клетках периферической крови и культурах макрофагов/монотиотв. Ингибирующая концентрация (ИК) эфавиренза, необходимая для 90-95% ингибирования (ИК₉₀₋₉₅) штаммов дикого типа или лабораторных клинических изолятов, реисентивных к зидовудину, находится в пределах от 0,46 до 6,8 нмоль/л.

Реисентивность. Противовирусная эффективность эфавиренза в клеточной культуре в отношении реисентивности вируса с заменами аминокислот в ОТ в положениях 48, 108, 179, 181 или 236, а также в отношении реисентивности с заменами аминокислот в протеазе, была аналогична таковой в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными заменами, которые привели к появлению наибольшей реисентивности к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейтин в положении 100 (L100I, 17-22-кратное увеличение реисентивности) и лейзина на аспаргин в положении 103 (K103N, 18-33-кратное увеличение реисентивности). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусом к препарату наблюдалось в отношении реисентивности 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 комбинация существенное увеличение количества вирусных частиц в плазме крови (возвратная вирусемия) 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, наблюдалась замена 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 реисентивность. Изучение профилей перекрестной реисентивности эфавиренза, неврираина и дельварина на клеточных культурах показало, что эфавиренз и невририн имеют более высокую реисентивность по сравнению с дельваринином. Для всех исследованных штаммов дикого типа все изоляты обладали перекрестной реисентивностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в ОТ в положении 236, не обладал перекрестной реисентивностью к эфавирензу. Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеаров периферической крови пациентов, включенных в клинические исследования эфавиренза, у которых терапия была неэффективна (возвратная вирусемия), были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предельно были охарактеризованы как устойчивые к эфавирензу, оказались также устойчивыми к неврирану и дельварину. Обнаружилось, что пять из этих устойчивых к ННИОТ изолятов содержали замену K103N или замену валлина на изолейтин в положении 108 (V108I) в ОТ. Среди протестированных изолятов после неэффективной терапии эфавирензом три изолята остались чувствительными как к эфавирензу, так и к неврирану и дельварину, на клеточных культурах.

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

Фармакокинетика

Всасывание. 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. Дозозависное увеличение C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) наблюдалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг; при этом не наблюдалось дозопорочного 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_{min} при достижении равновесной концентрации составляла 12,9±3,7 мкмоль/л, C_{max} - 5,6±3,2 мкмоль/л, AUC - 184±73 мкмоль/л.

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 99-95,2%), 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 синовиальной жидкости составляла от 0,26 до 1,19% (в среднем 0,69%) от соответствующей концентрации в плазме крови. Данный показатель приблизительно в 3 раза превышает концентрацию не связанной с белками (свободной) фракции эфавиренза в плазме крови.

Метаболизм. Клинические исследования и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксипропилованных 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 ингибирует изофермент CYP2E1 и ингибирует 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 изофермт 1A1 уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ1A1), поэтому концентрация ралтегравира, который является субстратом УДФ-ГТ1A1, в плазме крови снижается при одновременном применении с эфавирензом. Несмотря на то, что в исследованиях *in vitro* эфавиренз ингибирует 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.

Выведение. 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 неизменном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени. 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 значительного 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. С осторожностью).

Нарушение функции почек. 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. С осторожностью).

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

Пожилые пациенты. 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.

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.

Показания к применению

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

Противопоказания

-индивидуальная непереносимость к любому из компонентов препарата;
-дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
-печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
-лети с массой тела менее 32,5 кг (для дозировки 200 мг), дети с массой тела менее 40 кг (для дозировки 600 мг);
-одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, бепридомом, мидазоламом, триазоламом и алкалоидами спорынья (например, эрготамин, дигоксинотропин, эргонолин или метилэрготропин), поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предосторож к возникновению серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

-пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики;
-пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью);
-при назначении эфавиренза пациентам, имеющим судороги (в т.ч. в анамнезе);
-пациенты, получающие сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал (взаимодействие с этими препаратами требует контроль их концентраций в крови) (см. раздел «Особые указания»);
-при одновременном применении эфавиренза и артемизинина/люмефанирина.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При лечении эфавирензом следует избегать наступления беременности. Необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (в том числе пероральными 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 менингоцеле. Большинство данных сообщений были ретроспективными, и причинно-следственная связь не была изучена.

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.

Способ применения и дозы

Внутри, препарат рекомендуется принимать перед приемом пищи.

Прием эфавиренза во время приема пищи может увеличить экспозицию эфавиренза и привести к повышению частоты нежелательных реакций. Терапию эфавиренза должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Эфавиренз должен назначаться в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами.

Взрослые
Эфавиренз назначается в комбинации с НИОТ с или без ингибитора протеазы ВИЧ по 600 мг 1 раз в сутки.

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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Если эфавиренз применяется одновременно с рифамицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, может потребоваться увеличение дозы эфавиренза до 800 мг 1 раз в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

*при одновременном применении препарата Эфавиренз Канон и вориконазола следует иметь в виду, что таблетки с низкой дозой эфавиренза в Российской Федерации не зарегистрированы.

Дети от 3-х лет

Эфавиренз назначается в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ и/или ННИОТ. Для детей от 3 лет дозы подбираются в зависимости от массы тела (см. Таблицу 1). Эфавиренз может назначаться только тем детям, которые могут проглатывать таблетки. Безопасность и эффективность применения эфавиренза у детей младше 3 лет или массой тела менее 13 кг не установлены.

Таблица 1. Дозы для детей при назначении препарата Эфавиренз Канон один раз в сутки

Масса тела, кг	Доза препарата Эфавиренз Канон, мг
32,5-40	400
От 40 и более	600

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. Особые указания).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с заболеваниями печени легкой степени тяжести коррекция дозы эфавиренза не требуется. При этом пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет развития нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы (см. Противопоказания и Особые указания).

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.

Побочное действие

Общий профиль 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 ННИОТ, 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, наблюдалась тяжелая реакция 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 эфавиренза одновременно с пищей может увеличиваться частота экспозиция эфавиренза, что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций (см. Особые указания).

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 дозе 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 применением эфавиренза в режиме терапии (по мнению исследователей) и которые наблюдались в ходе клинических исследований эфавиренза, применявшегося в рекомендованной дозе в составе комбинированной АРВТ.

Курсивом выделены нежелательные явления, которые были зарегистрированы в пострегистрационный период применения эфавиренза в составе комбинированной терапии. Таблица 2. Данные нежелательных явлений приведена по следующей классификации: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); редко (> 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гипертритлишеридемия;

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипертритлишеридемия;

нечасто: гиперхолестеринемия*.

Нарушения психики

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 забитые уши/нарушения

Нечасто: шум в ушах*, вертиго.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: «приливы» крови к коже лица*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боли в животе, диарея, тошнота, рвота;

нечасто: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ); *нечасто:* острый гепатит; *нечасто:* повышение частоты возникновения отдельных серьезных нежелательных явлений со стороны психики была следующей: тяжелая депрессия, *пациентами эфавиренза в ходе изучения клинических исследований (n = 3969).*

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь (11,6%)*;

часто: кожный зуд;

нечасто: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона*;

редко: фотоаллергической дерматит*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: гинекомастия.

Общие расстройства

Часто: повышенная утомляемость.

1- Более подробное описание см. ниже.

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

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

Описание отдельных нежелательных явлений

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 17% пациентов прием препарата был прекращен из-за появления кожной сыпи. Частота развития многоформной экссудативной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона составила примерно 0,1%.

Случаях кожной сыпи зарегистрировано 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. Данная терапия кожной сыпи после перехода с терапии неврираном 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. Особые указания).

Симптомы со стороны психики. У некоторых пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдалась серьезные нежелательные явления со стороны психики. В соответствии с профилем побочных эффектов исследований частота возникновения отдельных серьезных нежелательных явлений со стороны психики была следующей: тяжел

Ритонавир/эfavиренз (500 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Ритонавир:AUCсутром: ↑ 18% (↑ 6- ↑ 33),AUCвечером: ↔, C _{max} утром: ↑ 24% (↑ 12- ↑ 38), C _{max} вечером: ↔, C _{max} утром: ↑ 42% (↑ 9- ↑ 86), C _{max} вечером: ↑ 24% (↑ 3- ↑ 50)'. Эfavиренз:AUC: ↑ 21% (↑ 10- ↑ 34), C _{max} : ↑ 14% (↑ 4- ↑ 26), C _{max} : ↑ 25% (↑ 7- ↑ 46)' (ингибиторы CYP-опосредованного окислительного метаболизма). При приеме эfavиренза в комбинации с ритонавиром по 500 мг или 600 мг 2 раза в сутки переносимость была низкой (например, наблюдались головокружение, тошнота, парестезия, повышенные активности «печеночных» ферментов). Достаточные данные о переносимости эfavиренза в комбинации с ритонавиром в низких дозах (по 100 мг 1 или 2 раза в сутки) отсутствуют.
При назначении эfavиренза с ритонавиром в низких дозах следует учитывать возможность увеличения частоты связанных с эfavирензом нежелательных явлений вследствие возможного фармакодинамического взаимодействия.	
Саквинавир/ ритонавир/ эfavиренз	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования. См. также выше информацию по ритонавиру. Применение эfavиренза в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется.	
Антиагонисты гемостазисных рецепторов CCR5	
Маравироц/ эfavиренз (100 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Маравироц:AUC ₀₋₂₄ : ↑ 45% (↑ 38- ↑ 51), C _{max} : ↑ 51% (↑ 37- ↑ 62). Концентрации эfavиренза не изменились, взаимодействие не ожидается.
См. инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входит маравироц.	
Ингибиторы интегразы ВИЧ	
Ралтегравир/эfavиренз (400 мг однократная доза/ -)	Ралтегравир:AUC: ↓ 36%, C ₁₂ : ↓ 21%, C _{max} : ↓ 36% (индукция фермента УДФ-ГТТА1).
Коррекция дозы ралтегравира не требуется.	
Лекарственные средства из группы ННИОТ и ННИОТ	
ННИОТ/ эfavиренз	Исследования взаимодействий эfavиренза и препаратов из группы ННИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, زيدовудином и тенофовира дизооросифумаратом. Клинически значимые взаимодействия не предполагаются, поскольку метаболизм препаратов из группы ННИОТ протекает путями, отличными от таковых для эfavиренза, и маловероятно, что они будут конкурировать за один и те же метаболизирующие ферменты и пути выведения.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
ННИОТ/ эfavиренз	Взаимодействие не изучалось.
Поскольку применение двух ННИОТ не обеспечивает преимущества с точки зрения эффективности и безопасности, одновременное применение эfavиренза и другого средства из группы ННИОТ не рекомендуется.	
Лекарственные средства против вируса гепатита С	
Боцепревир/эfavиренз (800 мг 3 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	AUC: ↔19%*, C _{max} : ↔8%, C _{min} : ↓ 44%. Эfavиренз:AUC: ↔20%, C _{max} : ↔11%, C _{min} : ↓ 12% (↑ 24%- ↑ 1%) (индукция изофермента CYP3A4. Влияет на боцепревир) *0-8 ч. Отсутствие эффекта (↔) соответствует уменьшению среднего соотношения не > чем на 20% или увеличению не > чем на 25%, крови не установлена.
Клиническая значимость уменьшения концентрации боцепревира в плазме	
Теллапревир/эfavиренз (1125 мг к8ч/ 600 мг 1 раз в сутки)	Теллапревир (относительно 750 мг к8ч):AUC: ↑ 18% (↑ 8- ↑ 27), C _{max} : ↑ 14% (↑ 3- ↑ 24), C _{min} : ↓ 25% (↑ 14- ↓ 34)%. Эfavиренз:AUC: ↑ 18% (↑ 10- ↑ 26), C _{max} : ↑ 24% (↑ 15- ↑ 32), C _{min} : ↓ 10% (↑ 1- ↓ 19%) (индукция изофермента CYP3A4).
При совместном применении теллапревира и эfavиренза рекомендуется увеличить дозу теллапревира до 1125 мг к8ч.	
Симепревир/эfavиренз (150 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Симепревир:AUC: ↑ 71% (↑ 67- ↑ 74), C _{max} : ↓ 51% (↑ 46- ↓ 56), C _{min} : ↓ 91% (↑ 88- ↓ 92) Эfavиренз:AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↔ (индукция изофермента CYP3A4)
Одновременный прием симепревира с эfavирензом приводит к существенному снижению концентрации симепревира в плазме вследствие индукции изофермента CYP3A4 эfavирензом, что может привести к потере терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира и эfavиренза не рекомендуется.	
Антибиотики	
Азитромицин/ эfavиренз (600 мг в виде однократной дозы/ 400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Кларитромицин/ эfavиренз (500 мг к12ч/ 400 мг 1 раз в сутки)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39% (↑ 30- ↓ 46), C _{max} : ↓ 26% (↑ 15- ↓ 35). 14-гидроксиметаболит кларитромицина: AUC: ↑ 34% (↑ 18- ↑ 53), C _{max} : ↑ 49% (↑ 32- ↑ 69). Эfavиренз: AUC: ↔, C _{max} : ↑ 11% (↑ 3- ↑ 19), (индукция изофермента CYP3A4). Кожная сыпь наблюдалась у 46% нефилтрированных добровольцев, одновременно принимавших эfavиренз и кларитромицин.
Клиническая значимость изменений концентрации кларитромицина в плазме крови не установлена. Вместо кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина. Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	
Другие антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин) / эfavиренз	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования	
Противотуберкулезные лекарственные средства	
Рифабутин/эfavиренз (300 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Рифабутин:AUC: ↓ 38% (↑ 28- ↓ 47), C _{max} : ↓ 32% (↑ 15- ↓ 46), C _{min} : ↑ 45% (↑ 31- ↑ 56), Эfavиренз:AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↓ 12% (↑ 24- ↓ 1) (индукция изофермента CYP3A4).
Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%, если планируется одновременное применение с эfavирензом. Следует также рассмотреть целесообразность уменьшения дозы рифабутина при применении рифабутина 2 или 3 раза в неделю в комбинации с эfavирензом. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен.	
При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика).	
Рифампицин/ эfavиренз (600 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Эfavиренз:AUC: ↓ 26% (↑ 15- ↓ 36), C _{max} : ↓ 20% (↑ 11- ↓ 28), C _{min} : ↓ 32% (↑ 15- ↓ 46) (индукция изоферментов CYP3A4 и CYP2B6).
Если эfavиренз применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточная доза эfavиренза следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить экспозицию, сходную с таковой при применении эfavиренза 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. Фармакологические свойства, Фармакокинетика). Коррекция дозы рифампицина не требуется	
Противогрибковые лекарственные средства	
Итраконазол/ эfavиренз (200 мг к 12ч/ 600 мг 1 раз в сутки)	Итраконазол:AUC: ↓ 39% (↑ 21- ↓ 53), C _{max} : ↓ 37% (↑ 20- ↓ 51), C _{min} : ↓ 44% (↑ 27- ↓ 58) (снижение концентраций итраконазола вследствие индукции изофермента CYP3A4). Гидроксипозаконазол:AUC: ↓ 37% (↑ 14- ↓ 55), C _{max} : ↓ 35% (↑ 12- ↓ 52), C _{min} : ↓ 43% (↑ 18- ↓ 60). Эfavиренз: не выявлено клинически значимых изменений.
Поскольку нельзя выработать рекомендаций по режиму дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых лекарственных средств	
Позаконазол/ эfavиренз - / 400 мг 1 раз в сутки	Позаконазол:AUC: ↓ 50%, C _{max} : ↓ 45% (индукция УДФ-глуконирования).
Следует избегать одновременного применения позаконазола и эfavиренза, если только ожидаемая польза для пациента не превышает возможный риск	
Вориконазол/ эfavиренз (200 мг 2 раза в сутки/ 400 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол:AUC: ↑ 77%, C _{max} : ↑ 61%. Эfavиренз:AUC: ↑ 44%, C _{max} : ↑ 38%.
Вориконазол/ эfavиренз (400 мг 2 раза в сутки/ 300 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол:AUC: ↑ 7% (↑ 23- ↓ 13)*, C _{max} : ↑ 23% (↑ 1- ↑ 53)*. Эfavиренз:AUC: ↑ 17% (↑ 6- ↑ 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 эfavиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эfavиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. Если применение вориконазола будет прекращено, то доза эfavиренза должна быть восстановлена до начальной. Следует иметь в виду, что таблетки с низкой дозой эfavиренза в РФ не зарегистрированы	
Фуконазол/ эfavиренз (200 мг 1 раз в сутки/ 400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого взаимодействия не выявлено.
Коррекция 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.	
ПРОТИВОЛАЙНЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Атовазон/прогуанил/ эfavиренз (250 мг/ 100 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Атовазон: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 атовазона/прогуанина с эfavирензом	
Артемез/ люмефантрил/ эfavиренз (20 мг/ 120 мг, 6 приемов по 4 таблетки в течение 3 дней/600 мг 1 раз в сутки)	Артемез:AUC: ↓ 51%, C _{max} : ↓ 21%. Дигидроартемизинин:AUC: ↓ 46%, C _{max} : ↓ 38%. Люмефантрил:AUC: ↓ 21%, C _{max} : ↔. Эfavиренз:AUC: ↑ 17%, C _{max} : ↔ (индукция изофермента CYP3A4).
Возможно снижение антиmalarийного эффекта вследствие снижения концентрации артемезера, дигидроартемизинина или люмефантрина при совместном применении с эfavирензом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Эfavиренз с артемезером/ люмефантрином.	
АНТАЦИДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Антациды, содержащие алюминия гидроксида - магния гидроксида - симетикон/ эfavиренз (30 мл однократная доза/ 400 мг однократная доза)	Как антациды, содержащие алюминия гидроксида или магния гидроксида, так и фамотидин не оказывают неблагоприятного влияния на всасывание эfavиренза.
Фамотидин/эfavиренз (40 мг - однократная доза/400 мг - однократная доза)	
Маловероятно, что при применении эfavиренза с лекарственными средствами, которые влияют на pH желудочного содержимого, изменится всасываемость эfavиренза.	
АНКИЛОПИТИКИ	
Лоразепам/ эfavиренз (2 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам:AUC: ↓ 7% (↑ 1- ↓ 14), C _{max} : ↑ 16% (↑ 2- ↑ 32). Эти изменения не расцениваются как клинически значимые.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ	
Варфарин/ эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно, как увеличение, так и уменьшение концентрации варфарина/ аценокумарола в плазме крови под влиянием эfavиренза.
Аценокумарол/ эfavиренз	
Может потребоваться коррекция дозы варфарина/аценокумарола.	
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Карбамазепин/ эfavиренз (400 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Карбамазепин:AUC: ↓ 27% (↑ 20- ↓ 33), C _{max} : ↓ 20% (↑ 15- ↓ 24), C _{min} : ↓ 35% (↑ 24- ↓ 44). Эfavиренз:AUC: ↓ 36% (↑ 32- ↓ 40), C _{max} : ↓ 21% (↑ 15- ↓ 26), C _{min} : ↓ 47% (↑ 41- ↓ 53) (снижение концентраций карбамазепина вследствие индукции изофермента CYP3A4; снижение концентрации эfavиренза вследствие индукции изоферментов CYP3A4 и CYP2B6). Равновесные значения AUC, C _{max} и C _{min} активного метаболита карбамазепина эпоксида не изменяются. Взаимодействие при одновременном применении более высоких доз эfavиренза или карбамазепина не изучалось.
Отсутствуют данные, на основании которых можно разработать рекомендации по режиму дозирования. Следует рассмотреть возможность применения другого противосудорожного лекарственного средства. Рекомендуется проводить периодический мониторинг концентрации карбамазепина в плазме крови.	
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные лекарственные средства, являющиеся субстратами	Взаимодействие не изучалось. Возможно, как уменьшение, так и увеличение концентрации фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP450, если эти препараты применяются одновременно с эfavирензом.
Если эfavиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP450, необходимо осуществлять периодический мониторинг концентраций противосудорожных препаратов в крови.	
Вальпроевая кислота/ эfavиренз (250 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого влияния на фармакокинетику эfavиренза не выявлено. Ограниченные данные показывают, что клинически значимое влияние на фармакокинетику вальпроевой кислоты отсутствует.
Коррекция дозы эfavиренза не требуется. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков.	
Вигабатрин/ эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимые взаимодействия маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками в неизменном виде и вряд ли будут конкурировать с метаболизирующими ферментами и путями выведения эfavиренза.
Габапентин/ эfavиренз	
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
АНТИДЕПРЕССАНТЫ	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	
Сертралин/эfavиренз (50 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин:AUC: ↓ 39% (↑ 27- ↓ 50), C _{max} : ↓ 29% (↑ 15- ↓ 40), C _{min} : ↓ 46% (↑ 31- ↓ 58). Эfavиренз:AUC: ↔, C _{max} : ↑ 11% (↑ 6- ↑ 16), C _{min} : ↔ (индукция изофермента CYP3A4).
Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	
Пароксетин/ эfavиренз (20 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Флуоксетин/ эfavиренз	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 эfavирензом.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадrenalина, допамина)	
Бупропион/эfavиренз (150 мг однократная доза (пролонгированного действия) / 600 мг 1 раз в сутки)	Бупропион:AUC: ↓ 55% (↑ 48- ↓ 62), C _{max} : ↓ 34% (↑ 21- ↓ 47). Гидроксибупропион:AUC: ↔, C _{max} : ↑ 50% (↑ 20- ↑ 80) (индукция изофермента CYP2B6).
Увеличение дозы бупропиона должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна превышать максимально рекомендуемую дозу.	
Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	
БЛОКАТОРЫ Н₁ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	
Цетирилин/ эfavиренз (10 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Цетирилин:AUC: ↔, C _{max} : ↑ 24% (↑ 18%- ↑ 30%). Данные изменения не расцениваются как клинически значимые. Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ПРЕПАРАТЫ	
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов	
Дилтиазем/ эfavиренз (240 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем:AUC: ↓ 69% (↑ 55- ↓ 79), C _{max} : ↓ 60% (↑ 50- ↓ 68), C _{min} : ↓ 63% (↑ 44- ↓ 75). Деацетилдилтиазем:AUC: ↓ 75% (↑ 59- ↓ 84), C _{max} : ↓ 64% (↑ 57- ↓ 69), C _{min} : ↓ 62% (↑ 44- ↓ 75). N-монодетилдилтиазем:AUC: ↓ 37% (↑ 17- ↓ 52), C _{max} : ↓ 28% (↑ 7- ↓ 44), C _{min} : ↓ 37% (↑ 17- ↓ 52). Эfavиренз:AUC: ↑ 11 (↑ 5- ↑ 18), C _{max} : ↑ 16% (↑ 6- ↑ 26), C _{min} : ↑ 13% (↑ 1- ↑ 26) (индукция CYP3A4). Увеличение фармакокинетических параметров эfavиренза не было расценено как клинически значимое.
Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема).	
Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействие не изучалось. Если эfavиренз применяется одновременно с каким-либо препаратом из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4, возможно снижение концентрации этого блокатора 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/ эfavиренз (10 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43% (↑ 34- ↓ 50), C _{max} : ↓ 12% (↑ 1- ↓ 26). 2-гидроксипровастатин: AUC: ↓ 35% (↑ 13- ↓ 40), C _{max} : ↓ 13% (↑ 0- ↓ 23). 4-гидроксипровастатин: AUC: ↓ 4% (↑ 0- ↓ 31), C _{max} : ↓ 47% (↑ 9- ↑ 51). Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓ 34% (↑ 21- ↓ 41), C _{max} : ↓ 20% (↑ 2- ↓ 26).
Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина). Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	
Правастатин/ эfavиренз (40 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Правастатин:AUC: ↓ 40% (↑ 26- ↑ 57), C _{max} : ↓ 18% (↑ 59- ↑ 12).
Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина). Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	
Симвастатин/ эfavиренз (40 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Симвастатин:AUC: ↓ 69% (↑ 62- ↓ 73), C _{max} : ↓ 76% (↑ 63- ↓ 79). Симвастатин кислота:AUC: ↓ 58% (↑ 39- ↑ 68), C _{max} : ↓ 51% (↑ 32- ↓ 58). Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓ 60% (↑ 52- ↓ 68), C _{max} : ↓ 62% (↑ 55- ↓ 78) (индукция CYP3A4). При одновременном применении эfavиренза с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC и C _{max} эfavиренза не изменяются.
Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина). Коррекция дозы эfavиренза не требуется.	

Розувастатин/ эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт с желчью, поэтому взаимодействие с эfavирензом не ожидается.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ	
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/ эfavиренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол:AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↓ 8% (↑ 14- ↓ 25). Норгэстремин (активный метаболит):AUC: ↓ 64% (↓ 62- ↓ 67), C _{max} : ↓ 46% (↓ 39- ↓ 52), C _{min} : ↓ 82% (↓ 79- ↓ 85). Левоноргестрел (активный метаболит):AUC: ↓ 83% (↓ 79- ↓ 87), C _{max} : ↓ 80% (↓ 77- ↓ 83), C _{min} : ↓ 86% (↓ 80- ↓ 90) (индукция метаболизма). Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов неизвестна.
В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания).	
Пролонгированного действия для внутримышечного введения: Дезо-медрокси- прогестерона ацетат (ДМПА) эfavиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	В течение 3 месяцев исследования не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров дезоксипрогестерона между добровольцами, получавшими АРВТ с эfavирензом, и добровольцами, которые не получали АРВТ. Во втором исследовании были получены сходные результаты, хотя концентрации дезоксипрогестерона в плазме крови различались в большей степени. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эfavиренз + дезо-медоксипрогестерона ацетат, оставались низкими, что соответствовало подавлению овуляции.
В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания).	
Имплантат: этоноргестрел/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции этоноргестрела (индукция CYP3A4). В пострегистрационный период наблюдения были получены отдельные сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при применении этоноргестрела у пациенток, принимавших эfavиренз.
В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания).	
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ	
Иммунодепрессанты, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции иммунодепрессанта (индукция CYP3A4). Маловероятно, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эfavиренза.
Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. Рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг концентраций иммунодепрессанта в крови в течение не менее 2 недель (до установления стабильных концентраций) с момента начала терапии эfavирензом или с момента ее отмены.	
ОППОИДЫ	
Метадон/эfavиренз (стабильная поддерживающая доза, 35-100 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Метадон:AUC: ↓ 52% (↓ 33- ↓ 66), C _{max} : ↓ 45% (↓ 25- ↓ 59), (индукция CYP3A4). В исследовании у пациентов ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, установлено, что одновременное применение эfavиренза 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%.
Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.	
Бупренорфин/ налоксон/ эfavиренз	Бупренорфин:AUC: ↓ 50%. Нобупренорфин:AUC: ↑ 71%. Эfavиренз: 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 из лекарственных средств при одновременном назначении бупренорфина и эfavиренза.	
*90% достоверительные интервалы, если не указано другое.	
*95% достоверительные интервалы.	
УДФ — уридиндифосфат.	
ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коа-зизим А редуктаза.	
Дети	
Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.	
Особые указания	
Эfavиренз 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 ННИОТ, при применении эfavиренза в монотерапии может быстро развиться резистентность вируса. При выборе новых антиретровирусных препаратов для применения в комбинации с эfavирензом следует учитывать возможность развития перекрестной резистентности вируса (см. Фармакодинамика).	
Рекомендуется применение эfavиренза одновременно с таблетированными лекарственными препаратами с фиксированными комбинациями эfavиренза, ритонавирата и теловофора дизооросифумарата, если только не требуется коррекция дозы (например, при применении с рифампицином). Не рекомендуется одновременное применение эfavиренза с препаратами на основе эвастакта Гинго Билоба.	
При назначении препаратов для одновременного применения с эfavирензом врач должен обратиться к инструкциям по медицинскому применению данных лекарственных препаратов.	
На фоне проведения АРВТ нельзя исключать риск передачи ВИЧ другим лицам во время сексуального контакта или через кровь. В связи с этим следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.	
<i>Сопутствующая антиретровирусная терапия: если прием какого-либо антиретровирусного средства в составе комбинированной АРВТ отменяется в связи с intolerансностью на переносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных средств. Прием всех отменяемых антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов переносимости. Не рекомендуется прерываемая монотерапия и последовательное повторное назначение антиретровирусных средств из-за повышения вероятности появления резистентного к терапии вируса.</i>	
<i>Кожная сыпь</i> - в клинических исследованиях эfavиренза наблюдалась легко и умеренно выраженные высыпания, которые обычно исчезали при продолжении терапии. Прием соответствующих блокаторов H ₁ -гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикостероидов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению кожной сыпи. Тяжелая форма кожной сыпи, сопровождаемая волдырями, десквамацией эпиглота или образованием язв, наблюдалась менее чем у 1% пациентов, принимавших эfavиренз. Многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречались у 0,1% пациентов. Если у пациентов возникает тяжелая форма сыпи, сопровождаемая возникновением волдырей, десквамацией эпиглота с вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, необходимо немедленно прекратить прием эfavиренза. Эfavиренз не рекомендован пациентам, у которых была угрожающая жизни кожная реакция (например, синдром Стивенса-Джонсона). В случае прекращения терапии эfavиренза необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема других антиретровирусных средств (см. Побочное действие). 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.	
<i>Судорожные припадки</i> : сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших эfavиренз, особенно у пациентов с судорогами в анамнезе. При одновременном применении противосудорожных лекарственных средств, метаболизирующихся в основном в печени, таких как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, следует периодически проводить определение концентраций этих препаратов в плазме крови. Исследование взаимодействия лекарственных средств показало, что при одновременном применении карбамазепина и эfavиренза концентрации карбамазепина в плазме крови снижались (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Пациенты с судорожными припадками в анамнезе должны находиться под особым наблюдением.	
<i>Нежелательные явления со стороны печени</i> : в пострегистрационный период наблюдения было получено небольшое число сообщений о развитии печеночной недостаточности у пациентов об заболевания печени в анамнезе, а также без других выявленных факторов риска (см. Побочное действие). В связи с этим рекомендуется осуществлять мониторинг активности «печеночных» ферментов даже у пациентов без печеночной дисфункции в анамнезе или других факторов риска.	
<i>Влияние пищи</i> : при применении эfavиренза во время приема пищи может возрастать экспозиция эfavиренза (см. Фармакологические свойства), что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций (см. Побочное действие). В связи с этим рекомендуется принимать эfavиренз натощак, желательно на ночь.	
<i>Синдром восстановления иммунитета</i> : 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 развиться воспалительная реакция на неактивные или остаточные оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i> (прежнее название — <i>Pneumocystis carinii</i>). Такие воспалительные симптомы могут усиливаться в дальнейшей оценке и назначении соответствующего лечения.	
Аутоиммунные нарушения (такие как диффузный тиреотоксический зоб) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время начальных проявлений сильно варьировало, и заболевание могло возникнуть через много месяцев после начала терапии.	
<i>Липидофильная и метаболитические нарушения</i> : 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 нииотрофов и применением ННОТ. 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 метаболитические 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. Побочное действие).	
<i>Остеопороз</i> : хотя этиология данного заболевания признана многофакторной (включая применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелую иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), случай остеопороза наблюдался преимущественно у пациентов с длительной ВИЧ-инфекцией и/или у пациентов, длительно получающих комбинированную АРВТ. Пациенты должны незамедлительно обратиться к врачу при появлении болей в суставах, снижении подвижности суставов или трудностях при ходьбе.	
Особые группы пациентов	
<i>Пациенты с заболеваниями печени</i> : эfavиренз противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по системе Чайлд-Пью) (см. Противопоказания; Фармакологические свойства) и не рекомендуется пациентам с пораженным печенью средней степени тяжести, поскольку на данный момент недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы.	
Вследствие интенсивного метаболизма эfavиренза системой цитохрома P450 и ограниченного опыта клинического применения препарата у пациентов с хроническими заболеваниями печени следует соблюдать осторожность при назначении эfavиренза 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. Способ применения и дозы).	
Безопасность и эффективность эfavиренза не подтверждены у пациентов со значимыми нарушениями функции печени в анамнезе. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, принимающие	