

<p>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ</p> <p>ИНСТРУКЦИЯ</p> <p>по медицинскому применению лекарственного препарата</p> <p><b>Эфавиренз Канон</b></p>
---

**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 200,00 мг,
*вспомогательные вещества:* гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза) 10,00 мг, кремния диоксид коллоидный 4,00 мг, кроскармеллоза натрия 16,00 мг, лактозы моногидрат 73,00 мг, магния стеарат 4,00 мг, натрия лаурилсульфат 4,00 мг, повидон К-30 18,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 71,00 мг;
**состав пленочной оболочки:** Опладрай II желтый 85F32410 12,00 мг, в том числе: макрогол (полиэтилентерефталат) 2,424 мг, поливиниловый спирт 4,800 мг, тальк 1,776 мг, титана диоксид 2,820 мг, краситель железа оксид желтый 0,180 мг;
**1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 600 мг, содержит:**
*действующее вещество:* эфавиренз 600,00 мг;
*вспомогательные вещества:* гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза) 30,00 мг, кремния диоксид коллоидный 12,00 мг, кроскармеллоза натрия 48,00 мг, лактозы моногидрат 219,00 мг, магния стеарат 12,00 мг, натрия лаурилсульфат 12,00 мг, повидон К-30 54,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 213,00 мг;
**состав пленочной оболочки:** Опладрай II желтый 85F32410 36,00 мг, в том числе: макрогол (полиэтилентерефталат) 7,272 мг, поливиниловый спирт 14,400 мг, тальк 5,328 мг, титана диоксид 8,460 мг, краситель железа оксид желтый 0,540 мг.

**Описание**
Таблетки крупные двояковыпуклые (дозировка 200 мг) или овальные двояковыпуклые (дозировка 600 мг), покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета. На поперечном разрезе - почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное (ВИЧ) средство.

**Код АТХ:** J05AG03.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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

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

*Резистентность.* Противовирусная эффективность эфавиренза в клеточной культуре в отношении разнородности вируса с заменами аминокислот в ОТ в положениях 48, 108, 179, 181 или 236, а также в отношении разнородностей с заменами аминокислот в протеазе, была аналогична таковой в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными замещениями, которые привели к появлению устойчивости к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на аргинин в положении 100 (L100I, 17-22-кратное увеличение резистентности) и лейзин на ала наргин в положении 103 (K103N, 18-37-кратное увеличение резистентности). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусос к препарату наблюдалось в отношении разнородности ВИЧ-1, экспрессирующей замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в ОТ. Замена K103N являлась наиболее часто наблюдаемой заменой в ОТ вирусных штаммов, полученных от пациентов, у которых наблюдалось существенное увеличение количества вирусных частиц в плазме крови (возвратная вирусия) в клинических исследованиях применения эфавиренза в комбинации с индинавиром или в комбинации с зидовудинум и ламивудинум. Данная мутация наблюдалась у 90% пациентов с неэффективностью терапии эфавирензом. Также, она и реже, и часто только в комбинации с K103N, наблюдалась замены в ОТ в положениях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225. Тип аминокислотных замен в ОТ, связанных с устойчивостью к эфавирензу, не зависел от других противовирусных препаратов, применявшихся в комбинации с эфавирензом.

*Перекрестная резистентность.* Изучение профилей перекрестной резистентности эфавиренза, невирапина и далапридина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трем ННИОТ. Два из трех исследованных устойчивых к далапридину клинических изолятов обладали перекрестной резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в ОТ в положении 236, не обладал перекрестной резистентностью к эфавирензу. Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеоров периферической крови пациентов, включенных в клинические исследования эфавиренза, у которых терапия была неэффективна (возвратная вирусия), были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предварительно были охарактеризованы как устойчивые к эфавирензу, оказались также устойчивыми к невирапину и далапридину. 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 оказались чувствительными как к эфавирензу, так и к невирапину и далапридину, на клеточных культурах. Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензом и ингибиторами протеазы является низкой вследствие различия ферментов-мишеней. Наличие перекрестной резистентности между эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами ОТ (ННИОТ) также маловероятно вследствие различия участков связывания с мишенью и механизмов действия.

**Фармакокинетика**

*Всасывание.* У здоровых добровольцев максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) эфавиренза в плазме крови 1,6-9,1 мкмоль/л достигался через 5 ч после однократного приема внутрь препарата в дозах от 100 до 1600 мг. Дозозависимое увеличение C<sub>max</sub> и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) наблюдалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг; при этом не наблюдалось дозопорционального увеличения данных показателей, поэтому можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время достижения C<sub>max</sub> в плазме крови (3-5 ч) не изменялось после многократного приема препарата, а равновесная концентрация в плазме крови достигалась через 6-7 суток.
*Распределение.* У ВИЧ-инфицированных пациентов при достижении равновесной концентрации препарата в плазме крови средние значения при одинаковой концентрации (C<sub>min</sub>) и AUC были линейны при приеме 200 мг, 400 мг и 600 мг эфавиренза 1 раз в сутки. У 35 пациентов, принимавших эфавиренза в дозе 600 мг 1 раз в сутки, C<sub>min</sub> при достижении равновесной концентрации составляла 12,9±3,7 мкмоль/л, C<sub>max</sub> - 5,6±3,2 мкмоль/л, AUC - 184±73 мкмоль/л·ч.
*Влияние приема пищи на всасывание.* При однократном приеме здоровыми добровольцами эфавиренза в дозе 600 мг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, вместе с пищей с высоким содержанием жиров наблюдалось увеличение AUC на 28% и C<sub>max</sub> на 79% в сравнении с данными показателями при приеме препарата натощак.

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

*Метаболизм.* Клинические исследования и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксигированных 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 vivo* эфавиренз не ингибировал изофермент CYP2E1 и ингибировал изоферменты CYP2D6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих применяемые в клинической практике.

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

Было показано, что эфавиренз индуцирует изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, что приводит к индукции его собственного метаболизма, что может клинически выражаться у некоторых пациентов. При многократном приеме эфавиренза в дозе 200-400 мг в сутки здоровыми добровольцами в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции эфавиренза (на 22-42% ниже предполагаемых значений) и более короткий период полувыведения - 40-55 ч (период полувыведения однократной дозы составляет 52-76 ч). Также было показано, что эфавиренз индуцирует изоформу 1A1 уридиндифосфат-глукорилтрансферазы (УДФ-ГТА1А), поэтому концентрация ралтеgravира, который является субстратом УДФ-ГТА1А, в плазме крови снижается при одновременном применении с эфавирензом. Несмотря на то, что в исследованиях *in vitro* эфавиренз ингибировал изоферменты CYP2C9 и CYP2C19, в исследованиях *in vivo* наблюдалось как повышение, так и снижение экспозиции субстратов данных ферментов при одновременном применении с эфавирензом. Конечный эффект данного взаимодействия не установлен.

*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 14-43% 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 значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по системе Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами контрольной группы. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о том, влияют ли средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (класс В и С по системе Чайлд-Пью) на фармакокинетику эфавиренза (см. С осторожностью).

*Нарушение функции почек.* Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с печеночной 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).

*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<sub>max</sub> составило 14,1 мкмоль/л, C<sub>min</sub> – 5,6 мкмоль/л и AUC – 216 ммоль/л·ч.

**Показания к применению**

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

**Противопоказания**

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- дети 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, мидзолаемом, триазоламом и алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дилгидроэрготамин, эргонин или метилэргонин), поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предположк для возникновения 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, находящаяся 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 противовирусные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал (необходимо осуществлять периодический контроль их концентраций в крови) (см. раздел «Особые указания»);
- при одновременном применении эфавиренза и артеметера/люмефанира.

**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 пероральные или другие гормональные контрацептивы). Поскольку эфавиренз имеет длительный период полувыведения, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения эфавирензом. После начала 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 приема 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. Также несколько сообщений содержали информацию о случаях развития дефектов нервной трубки, включая менее распространенные. 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 сном натощак.

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 другим лекарственными средствами).

Если эфавиренз применяется одновременно с рифампицином 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 дозу подбирают 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 печеночной недостаточностью*

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с печеночной 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 НИОТ, наиболее частыми (по меньшей мере у 5% пациентов) нежелательными реакциями как минимум средней тяжести были кожная сыпь (11,6%), головокружение (8,5%), тошнота (8,0%), головная боль (5,7%) и повышенная утомляемость (5,5%).

Наиболее заметными нежелательными явлениями, связанными с приемом эфавиренза, являлись кожная сыпь и симптомы со стороны нервной системы. Симптомы со стороны нервной системы обычно появлялись вскоре после начала терапии и, как правило, исчезали после первых 2-4 недель терапии. Также у пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдались тяжелые реакции со стороны кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и многоформная экссудативная эритема; нарушения слуха, включая тяжелую депрессию, смерть вследствие суицида и психозоподобное поведение, а также судорожные припадки. При применении эфавиренза одновременно с пищей может увеличиваться системная 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 ходе данного исследования не сопровождалось появлением каких-либо новых данных по безопасности.

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

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

*Нарушения со стороны центральной системы*

*Нечасто:* гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания.*

*Часто:* гипертриглицеридемия<sup>1</sup>.

*Нарушения психики*

*Часто:* патологические сновидения, беспокойство, депрессия, бессонница<sup>1</sup>;

*нечасто:* склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, настроение со склонностью к афирии, галлюцинация, мания, паранормальное поведение, *лихоиз*<sup>2</sup>, суицидальная попытка, суицидальные намерения;

*редко:* бред<sup>3</sup>, невроз<sup>3</sup>, *смерть вследствие суицида*<sup>3,1</sup>.

*Нарушения со стороны нервной системы*

*Часто:* нарушения мозжечковой координации и равновесия<sup>3</sup>; расстройство внимания (3,6%), головокружение (8,5%), головные боли (5,7%), сонливость (2,0%)<sup>1</sup>;

*нечасто:* тревожное возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, судороги, нарушение мышления, *тремор*<sup>2</sup>.

*Нарушения со стороны органа зрения*

*Нечасто:* нечеткость зрительного восприятия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

*Нечасто:* шум в ушах<sup>3</sup>, вертиго.

*Нарушения со стороны сосудов*

*Нечасто:* «приливы» крови к коже лица<sup>2</sup>.

*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)<sup>1</sup>, аланинаминотрансферазы (АЛТ)<sup>1</sup> и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)<sup>1</sup>;

*нечасто:* острый гепатит;

*редко:* *печеночная недостаточность*<sup>3,1</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Очень часто:* кожная сыпь (11,6%)<sup>1</sup>;

*нечасто:* кожный зуд;

*нечасто:* многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона<sup>3</sup>;

*редко:* *фотолавинчатский дерматит*<sup>3</sup>.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

*Нечасто:* гинекомастия.

*Общие расстройства*

*Часто:* повышенная утомляемость.

<sup>1</sup> - Более подробное описание см. ниже.

<sup>2</sup> - Данные нежелательные реакции были зафиксированы в пострегистрационный период наблюдения; частоту этих реакций определяли, анализируя данные, полученные в ходе 16 клинических исследований (участовали 3969 пациентов).

<sup>3</sup> - Эти нежелательные реакции были зафиксированы в пострегистрационный период наблюдения, однако у пациентов, принимавших эфавиренз в ходе 16 клинических исследований, о них не сообщалось как о явлениях, связанных с применением препарата. В соответствии с классификацией по частоте эти побочные явления были расценены как наблюдавшиеся «редко» (на основании оценки верхней границы 95% доверительного интервала для 0 явлений в расчете на количество пациентов, принимавших эфавиренз в дозе указанных 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 1,7% пациентов прием препарата был прекращен из-за появления кожной сыпи. Частота развития многоформной экссудативной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона составила примерно 0,1%.
Случаи кожной сыпи зарегистрированы у 59 из 182 детей (32%), получающих лечение эфавирензом в 3 клинических исследованиях средней продолжительность 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 H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и/или кортикостероиды.

Имеется ограниченный опыт применения эфавиренза у пациентов, которые прекратили терапию другими антиретровирусными препаратами из группы ННИОТ. Частота рецидива кожной сыпи после перехода с терапии невирапином на терапию эфавирензом, в основном оцененная по опубликованным ретроспективным данным, составила от 13% до 18%, и сопоставима с частотой, выявленной у пациентов, принимавших эфавиренз в ходе клинических исследований (см. Особые указания).
*Симптомы со стороны психики.* У некоторых пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдались серьезные нежелательные явления со стороны психики. В контролируемых клинических исследованиях состояние восприятия отдельных серьезных нежелательных явлений со стороны психики была следующей: тяжелая депрессия 1,6% в группе пациентов, принимавших комбинированную АРВТ с эфавирензом и 0,6% в контрольной группе пациентов, суицидальные намерения 0,6% и 0,3%, суицидальные попытки без летального исхода 0,4% и 0%, агрессивное поведение 0,4% и 0,3%, паранормальные реакции 0,4% и 0,3%, маниакальные реакции 0,1% и 0% соответственно. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию данных серьезных нежелательных явлений со стороны психики с частотой возникновения каждого из вышеперечисленных явлений от 0,3% для маниакальных реакций до 2,0% для тяжелой депрессии и суицидальных намерений. Также в пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях смерти в результате суицида, бредовых расстройствах и психозоподобном поведении.

*Симптомы со стороны нервной системы.* У пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг в рамках контролируемых клинических исследований, часто наблюдались



При назначении эфавиренза с ритонавиром в низких дозах следует учитывать возможность увеличения частоты связанных с эфавирензом нежелательных явлений вследствие возможного фармакодинамического взаимодействия.

Саквинавир / ритонавир / эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования. См. также выше информацию по ритонавиру. Применение эфавиренза в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется.	
<b>Антагонисты хемокбиновых рецепторов <i>CCR5</i></b>	
Маравирок / эфавиренз (1125 мг кВч/ 600 мг / 1 раз в сутки)	Маравирок: AUC <sub>12</sub> : 145% (138-151), C <sub>max</sub> : 151% (137-162). Концентрация эфавиренза не измерялась, взаимодействие не ожидается.
См. инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входит маравирок.	
<b>Ингибитор интегразы ВИЧ</b>	
Ралтегравир/эфавиренз (400 мг однократная доза / - )	Ралтегравир: AUC: 136%, C <sub>12</sub> : 21%, C <sub>max</sub> : 136% (индукция фермента УДФ-ГТ1А1).
Коррекция дозы ралтегравира не требуется.	

**Лекарственные средства из групп ННИОТ и ННИОТ**

НИОТ / эфавиренз	Исследования взаимодействий эфавиренза и препаратов из группы ННИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, зидовудином и тенофовира дизопоксилфумаратом. Клинически значимые взаимодействия не предполагаются, поскольку метаболиты препаратов из группы ННИОТ протекают путями, отличными от таковых для эфавиренза, 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 / эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.

Поскольку применение двух ННИОТ не обеспечивает преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности, одновременное применение эфавиренза и другого средства из группы ННИОТ не рекомендуется.

**Лекарственные средства против вируса гепатита С**

Боцепревир / эфавиренз (800 мг 3 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	AUC: ↔19%*, C <sub>max</sub> : ↔8%, C <sub>min</sub> : 144%. Эфавиренз: AUC: ↔20%, C <sub>max</sub> : ↔11%, C <sub>min</sub> : 12% (124%-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%.
--	---

Клиническая значимость уменьшения концентрации боцепревира в плазме крови не установлена.

Теллапревир/эфавиренз (1125 мг кВч/ 600 мг 1 раз в сутки)	Теллапревир (относительно 750 мг кВч): AUC: 118% (18-127), C <sub>max</sub> : 114% (13-24), C <sub>min</sub> : 125% (114-134%). Эфавиренз: AUC: 118% (110-126), C <sub>max</sub> : 124% (115-132), C <sub>min</sub> : 110% (11-19) % (индукция изофермента CYP3A4).
---	---

При совместном применении теллапревира и эфавиренза рекомендуется увеличить дозу теллапревира до 1125 мг кВч.

Симепревир/эфавиренз (150 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Симепревир: AUC: 171% (167 - 174), C <sub>max</sub> : 151% (146 - 156), C <sub>min</sub> : 191% (188 - 192) Эфавиренз: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↔; индукция изофермента CYP3A4)
---	---

Одновременный прием симепревира с эфавирензом приводит к существенному снижению концентрации симепревира в плазме вследствие индукции изофермента CYP3A эфавирензом, что может привести к потере терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира и эфавиренза не рекомендуется.

<b>Антибиотики</b>	
Азитромицин / эфавиренз (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 / эфавиренз (500 мг к 12 ч / 400 мг 1 раз в сутки)	Кларитромицин: AUC: 139% (130-146), C <sub>min</sub> : 126% (115-135), 14-гидроксиметаболит кларитромицина: AUC: 134% (118-153), C <sub>max</sub> : 149% (132-169). Эфавиренз: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : 111% (13-119), (индукция изофермента CYP3A4). Кожная сыпь наблюдалась у 46% неинфицированных добровольцев, одновременно принимавших эфавиренз и кларитромицин.
Клиническая значимость изменений концентрации кларитромицина в плазме крови не установлена. Вместе кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина. Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Другие антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин) / эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования	

**Противотуберкулезные лекарственные средства**

Рифабутин /эфавиренз (300 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Рифабутин: AUC: 138% (128-147), C <sub>max</sub> : 132% (115-146), C <sub>min</sub> : 145% (131-156). Эфавиренз: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : 112% (124-11) (индукция изофермента CYP3A4).
---	--

Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%, если планируется одновременное применение с эфавирензом. Следует также рассмотреть целесообразность удвоения дозы рифабутина при применении рифабутина 2 или 3 раза в неделю в комбинации с эфавирензом. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика).

Рифампицин / эфавиренз (600 мг 1 раз в сутки / 600 мг 1 раз в сутки)	Эфавиренз: AUC: 126% (115-136), C <sub>max</sub> : 120% (111-128), C <sub>min</sub> : 132% (115-146) (индукция изоферментов CYP3A4 и CYP2B6).
--	---

Если эфавиренз применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточную дозу эфавиренза следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить экспозицию, сходную с таковой при применении эфавиренза в суточной дозе 600 мг без рифампицина. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. Фармакологические свойства, Фармакокинетика). Коррекция дозы рифампицина не требуется.

**Противогрибковые лекарственные средства**

Итраконазол / эфавиренз (200 мг к 12 ч / 600 мг 1 раз в сутки)	Итраконазол: AUC: 139% (121-153), C <sub>max</sub> : 137% (120-151), C <sub>min</sub> : 144% (127-158) (снижение концентраций итраконазола вследствие индукции изофермента CYP3A4). Гидроксипитраконазол: AUC: 137% (114-155), C <sub>max</sub> : 135% (112-152), C <sub>min</sub> : 143% (118-160). Эфавиренз: не выявлено клинически значимых изменений.
--	--

Поскольку нельзя выработать рекомендаций по режиму дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых лекарственных средств

Позаконазол / эфавиренз - / 400 мг 1 раз в сут-ки	Позаконазол: AUC: 150%, C <sub>max</sub> : 145% (индукция УДФ-глюкоурирования).
---	---

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

Вориконазол / эфавиренз (200 мг 2 раза в сутки/ 400 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: 177%, C <sub>max</sub> : 161%. Эфавиренз: AUC: 144%, C <sub>max</sub> : 138%.
---	---

Вориконазол / эфавиренз (400 мг 2 раза в сут-ки / 300 мг 1 раз в сутки)
Вориконазол: AUC: 17% (123-113)\*, C<sub>max</sub>: 123% (11-153)\*. Эфавиренз: AUC: 117% (168-129)\*\*, C<sub>max</sub>: ↔; \*\* по сравнению с 200 мг 2 раза в сутки при применении в монотерапии, \*\* по сравнению с 600 мг 1 раз в сутки при применении в монотерапии (конкурентное ингибирование окислительного метаболизма).

При одновременном применении эфавиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена до 300 мг 1 раз в сутки. Если применение вориконазола будет прекращено, то доза эфавиренза должна быть восстановлена до начальной. Следует иметь в виду, что таблетки с низкой дозой эфавиренза в РФ не зарегистрированы

Флуконазол / эфавиренз (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.

**ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Атовахон / прогунил / эфавиренз (20 мг / 100 мг однократная доза / 600 мг 1 раз в сутки)	Атовахон: AUC: 175% (от 162 до 184), C <sub>max</sub> : 144% (от 120 до 161). Прогунил: AUC: 143% (от 17 до 165), C <sub>max</sub> : ↔.
--	---

По возможности следует избегать одновременного применения атовахона/прогунила с эфавирензом

Артемтер / люмефантрин / эфавиренз (20 мг / 120 мг, в 6 приемов по 4 таблетки в течение 3 дней/ 600 мг 1 раз в сутки)	Артемтер: AUC: 151%, C <sub>min</sub> : 121%. Дигидроартемизинин: AUC: 146%, C <sub>min</sub> : 138%. Люмефантрин: AUC: 121%, C <sub>max</sub> : ↔. Эфавиренз: AUC: 117%, C <sub>max</sub> : ↔ (индукция изофермента CYP3A4).
---	---

Возможно снижение антималярийного эффекта вследствие снижения концентрации артемтера, дигидроартемизинина или люмефантрина при совместном применении с эфавирензом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Эфавиренз с артемтером/ люмефантринном.

**АНТАЦИДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Антациды, содержащие алюминия гидроксид - магия гидроксид - симетикон / эфавиренз (30 мл однократная доза / 400 мг однократная доза)	Как антациды, содержащие алюминия гидроксид или магия гидроксид, так и фамотидин не оказывают неблагоприятного влияния на всасывание эфавиренза.
Фамотидин / эфавиренз (40 мг - однократная доза / 400 мг - однократная доза)	

Маловероятно, что при применении эфавиренза с лекарственными средствами, которые влияют на pH желудочного содержимого, изменится всасываемость эфавиренза.

**АНКСИОЛИТИКИ**

Лоразепам/ эфавиренз	Лоразепам: AUC: 17% (11-Т114), C <sub>max</sub> : 116% (12-132). Эти изменения не расцениваются как клинически значимые.
----------------------	--

Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

Варфарин / эфавиренз Аценокумарол/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно, как увеличение, так и уменьшение концентрации варфарина / аценокумарола в плазме крови под влиянием эфавиренза.
--	--

Может потребоваться коррекция дозы варфарина/аценокумарола.

**ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Карбамазепин / эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Карбамазепин: AUC: 127% (120-133), C <sub>max</sub> : 120% (115-124), C <sub>min</sub> : 135% (124-144). Эфавиренз: AUC: 136% (132-140), C <sub>max</sub> : 121% (115-126), C <sub>min</sub> : 147% (141-153) (снижение концентраций карбамазепина вследствие индукции изофермента CYP3A4; снижение концентраций эфавиренза вследствие индукции изоферментов CYP3A4 и CYP2B6). Равновесные значения AUC, C <sub>max</sub> и C <sub>min</sub> активного метаболита карбамазепина эпоксида не изменяются. Взаимодействие при одновременном применении более высоких доз эфавиренза 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 изоферментов CYP450

Взаимодействие не изучалось. Возможно, как уменьшение, так и увеличение концентраций фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов CYP450, если эти препараты применяются одновременно с эфавирензом.

Если эфавиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP450, необходимо осуществлять периодический мониторинг концентраций противосудорожных препаратов в крови.

Вальпроевая кислота / эфавиренз (250 мг 2 раза в сутки / 600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого влияния на фармакокинетику эфавиренза не выявлено. Ограниченные данные показывают, что клинически значимое влияние на фармакокинетику вальпроевой кислоты отсутствует.
--	---

Коррекция дозы эфавиренза не требуется. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков.

Вигабатрин/ эфавиренз Габапентин/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимые взаимодействия маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками в неизменном виде и вряд ли будут конкурировать с метаболизирующими ферментами и путями выведения эфавиренза.
---	---

Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

**АНТИДЕПРЕССАНТЫ**

<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>	
Сертралин / эфавиренз (50 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин: AUC: 139% (127-150), C <sub>max</sub> : 129% (115-140), C <sub>min</sub> : 146% (131-158). Эфавиренз: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : 111% (116-116), C <sub>min</sub> : ↔ (индукция изофермента CYP3A4).
Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	

Пароксетин / эфавиренз (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 / эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мощным ингибитором CYP2D6, можно ожидать, что флуоксетин также не будет взаимодействовать с эфавирензом.
------------------------	---

Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

**Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадреналина, допамина)**

Бупропион / эфавиренз (150 мг однократная доза (пролонгированного действия) / 600 мг 1 раз в сутки)	Бупропион: AUC: 155% (148-162), C <sub>max</sub> : 134% (121-147), Гидроксипропион: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : 150% (120-180) (индукция изофермента CYP2B6).
---	--

Увеличение дозы бупропиона должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна превышать максимально рекомендуемую дозу. Коррекция дозы эфавиренза не требуется.

**БЛОКАТОРЫ Н<sub>1</sub> - ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Цетиризин/ эфавиренз (10 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Цетиризин: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : 124% (118%-130%). Данные изменения не расцениваются как клинически значимые. Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено.
---	--

Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

<b>Блокаторы «медленных» кальциевых каналов</b>	
Дилтиазем / эфавиренз (240 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем: AUC: 169% (155-179), C <sub>max</sub> : 160% (150-168), C <sub>min</sub> : 163% (144-175). Деацетилдилтиазем: AUC: 175% (159-184), C <sub>max</sub> : 164% (157-169), C <sub>min</sub> : 162% (144-175). N-монодегидратилтиазем: AUC: 137% (117-152), C <sub>max</sub> : 128% (117-144), C <sub>min</sub> : 137% (117-152). Эфавиренз: AUC: 111% (115-118), C <sub>max</sub> : 116% (116-126), C <sub>min</sub> : 113% (11-126) (индукция CYP3A4). Увеличение фармакокинетических параметров эфавиренза не было расценено как клинически значимое.
Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и нихедипин	Взаимодействие не изучалось. Если эфавиренз 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**

<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>	
Аторвастатин / эфавиренз (10 мг 1 раз в сутки / 600 мг 1 раз в сутки)	Аторвастатин: AUC: 143% (134-150), C <sub>max</sub> : 112% (11-126). 2-гидроксаторвастатин: AUC: 135% (113-140), C <sub>max</sub> : 113% (110-123). 4-гидроксаторвастатин: AUC: 14% (10-131), C <sub>max</sub> : 147% (19-51). Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: 134% (121-141), C <sub>max</sub> : 120% (12-26).

Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.

Правастатин / эфавиренз (40 мг 1 раз в сутки / 600 мг 1 раз в сутки)	Правастатин: AUC: 140% (126-157), C <sub>max</sub> : 118% (159-112).
--	--

Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.

Симвастатин / эфавиренз (40 мг 1 раз в сутки / 600 мг 1 раз в сутки)	Симвастатин: AUC: 169% (162-173), C <sub>max</sub> : 176% (163-179). Симвастатин кислота: AUC: 158% (139-168), C <sub>max</sub> : 151% (132-158). Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: 160% (152-168), C <sub>max</sub> : 162% (155-178) (индукция CYP3A4). При одновременном применении эфавиренза с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC и C <sub>max</sub> эфавиренза не изменяются.
--	---

Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.

Розувастатин/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт с желчью, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.
-------------------------	--

Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

<b>ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ</b>	
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/ эфавиренз (0,035 мг + 0,25 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : 18% (114-125). Норгестромион (активный метаболит): AUC: 164% (162-167), C <sub>max</sub> : 146% (139-152), C <sub>min</sub> : 182% (179-185). Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: 183% (179-187), C <sub>max</sub> : 180% (177-183), C <sub>min</sub> : 186% (180-190) (индукция метаболизма). Эфавиренз: 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: Дельо-медокси-прогестерона ацетат (ДМПА) / эфавиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	В течение 3 месяцев исследования не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров медоксипрогестерона между добровольцами, получающими АРВТ, с эфавирензом, и добровольцами, которые не получали АРВТ. Во втором исследовании были получены сходные результаты, хотя концентрации медоксипрогестерона в плазме крови различались в большей степени. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эфавиренз + дельо-медоксипрогестерона ацетат, оставались низкими, что соответствовало подавлению овуляции.
Имплантат: этоноргестрел/эфавиренз	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 эфавиренз.

В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания).

<b>ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ</b>	
Иммунодепрессанты, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус) / эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции иммунодепрессанта (индукция CYP3A4). Маловероятно, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренза.

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 эфавирензом или с момента ее отмены.

**ОПИОИДЫ**

Метадон/эфавиренз (стабильная поддерживающая доза, 35-100 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Метадон: AUC: 152% (133-166), C <sub>max</sub> : 145% (125-159), (индукция CYP3A4). В исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, установлено, что одновременное применение эфавиренза и метадона приводило к снижению концентрации метадона в плазме крови и к появлению симптомов отмены опиатов. Чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены, дозу метадона увеличивали в среднем на 22%.
Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличать, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.	
Бупренорфин/ наллоксон/ эфавиренз	Бупренорфин: AUC: 150%. Норбупренорфин: AUC: 171%. Эфавиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.

Несмотря на снижение экспозиции бупренорфина, случаев проявления симптомов отмены у пациентов не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы ни одного из лекарственных средств при одновременном назначении бупренорфина и эфавиренза.

\* 90% достоверительные интервалы, если не указано другое.

\* 95% достоверительные интервалы.

УДФ - уридиндифосфат.

ГМГ-КоА-редуктаза - 3-гидрокси-3-метилглутарил-ко