

по механизму применения лекарственного препарата

Регист

таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
100 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг  
АО «Фармаситес», Россия

Регистрационный номер: ЛП-002554 от 31.07.2014  
Торговое название препарата: Регат

Международное непатентованное название лекарственного препарата: эфирин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав  
Действующее вещество:  
Эфирин 100,0 мг; 300,0 мг; 400,0 мг; 600 мг

Вспомогательные вещества:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Ядро: беталакс (бета-циклодекстрин) – 2,0 мг; 6,0 мг; 8,0 мг; 12,0 мг; калий стеарат – 1,0 мг; 3,0 мг; 4,0 мг; 6,0 мг; кроскеллон – 12,0 мг; 36,0 мг; 48,0 мг; 72,0 мг; итрия лаурисульфат – 3,5 мг; 10,5 мг; 14,0 мг; 21,0 мг; лактозы моногидрат – 62,0 мг; 186,0 мг; 248,0 мг; 372,0 мг; повидон К125 – 4,0 мг; 12,0 мг; 16,0 мг; 24,0 мг; полисорбат-80 (Тви-80) – 1,5 мг; 4,5 мг; 6,0 мг; 9,0 мг; целлюлоза Обовона пленчатая – 9,0 мг; 27,0 мг; 36,0 мг; 54,0 мг.

Оболочка пленчатая: Голубая водоразрывная пленочная оболочка – 5,0 мг; 15,0 мг; 20,0 мг; 30,0 мг (Состав оболочек гидроксипропилметилцеллюлоза (гипро-меллокс) 74,2%, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) – 14,3%, титана диоксида 3,5%, тальк 2,3%, краситель железа оксид красный 1,4%, краситель желтого оксида 4,4%, 4,3%).

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

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

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

Фармакологическая группа: противовирусные [ВИЧ] средства.

Код АТХ: J05AC03

Фармакодинамика

Эфирин представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Эфирин является ненуклеотидным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы и существенно не ингибирует ВИЧ-2 обратную транскриптазу и клеточные ДНК-полимеразы человека (альфа, бета, гамма и дельта). *Чувствительность ВИЧ in vitro.* Клиническая значимость чувствительности ВИЧ-1 к эфирину *in vitro* не установлена. Противовирусная эффективность эфиринза *in vitro* описывалась на лимфоцитах клеточных линий, монокультурных клетках периферической крови и культурах макрофагов/монощотов. Концентрация эфиринза, необходимая для 90 - 95 % ингибирования ( $C_{90-95}$ ) адриранированных к лабораторным условиям штаммов дикого типа и клинические изоляты, резистентных к зидовудину, находится в пределах от 0,46 до 6,8 нмоль/л.

Эфиринз демонстрирует синергическую активность в культуре клеток в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) зидовудин и диданозином и ингибитором протеазы индинавиром.

*Устойчивость.* Противовирусная эффективность эфиринза в клеточной культуре в отношении разнообразнейших эфиринза с заменами аминокислот в обратной транскриптазе в позициях 48, 108, 179, 181 или 236, а также в отношении разнообразнейших с заменами аминокислот в протеазе была аналогична таковой в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными заменами, которые привели к появлению высокой устойчивости к эфирину в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в позиции 108 (K109, I77-22 кривая резистентности) и замена на аспарагин в позиции 103 (K103N, I88-33 кривая резистентности). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусом к препарату наблюдалось в отношении разнообразнейших ВИЧ, экспрессирующих замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в обратной транскриптазе.

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

*Перекрестная резистентность.* Изучение профилей перекрестной резистентности эфиринза, индинавира и делвандина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трем ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Два из трех исследованных делвандин-устойчивых клинических изолятов обладали перекрестной резистентностью к эфирину и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в обратной транскриптазе в позиции 236, но обладал перекрестной резистентностью к эфирину.

Вирусные изоляты, выделенные из монокультур периферической крови пациентов, включенных в клинические исследования эфиринза, у которых терапия была неэффективна, (увеличение количества вирусных частиц) были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предварительно были охарактеризованы как устойчивые к эфирину, оказались также устойчивыми к индинавиру и делвандину. Обнаружилось, что пять из этих устойчивых к ННИОТ изолятов содержали замену K103N или замену лезина на изолейцин в позиции 108 (V108I) в обратной транскриптазе. Среди протестированных изолятов после неэффективной терапии эфиринзом, три изолята оставались чувствительными к индинавиру и делвандину.

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

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) эфиринза в плазме крови 1,6 - 9,1 мкгМ достигалась через 3 часа после однократного перорально-

го приема препарата в дозах от 100 мг до 1600 мг. Дозозависимое увеличение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и площади под кривой «концентрация-время» отмечалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг, при этом пропорциональная зависимость степени увеличения концентрации в плазме крови достигалась из чего можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время достижения  $C_{max}$  в плазме (<3,5 часов) не изменялось после многократного приема препарата, и равновесная концентрация в плазме достигалась через 6-7 дней.

У ВИЧ-инфицированных пациентов в период стабильного состояния средние показатели  $C_{min}$  минимальной концентрации ( $C_{min}$ ) и площади под кривой «концентрация-время» имеют линейную зависимость от суточной дозы. У 35 пациентов, получающих эфиринз в дозе 600 мг один раз в сутки,  $C_{min}$  при достижении равновесной концентрации составляла 12,9 ± 3,7 мкгМ,  $C_{min}$  = 5,6 ± 3,2 мкгМ, площадь под кривой «концентрация-время» = 184 ± 73 мкгМ в час.

*Влияние пищи на всасывание*

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

*Распределение*

Эфиринз в высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 99,5 - 99,7%), прежде всего с альбумином. У ВИЧ-инфицированных пациентов (N = 9), которые получали эфиринз в дозах от 200 до 600 мг один раз в сутки в течение, по меньшей мере, одного месяца, концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляла от 0,26 до 1,19 % (в среднем 0,69 %) от соответствующей концентрации в плазме крови. Данный показатель приблизительно в 3 раза превышает концентрацию не связанной с белками (свободной) фракции эфиринза в плазме крови.

*Метаболизм*

Клинические исследования и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфиринз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксигликозных производных, которые затем связываются с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов. В основном данные метаболиты неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* основываясь на предположении, что изоформы CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфиринза. Исследования *in vitro* показали, что эфиринз в концентрациях, соответствующих таковым в плазме, ингибирует изоформы CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* эфиринз не ингибирал изофермент CYP2E1 и прерывающих изоферменты CYP2C6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих концентрации в клинической практике.

Метаболизм эфиринза в печени человека изучен в исследовании микросом печени человека показали, что эфиринз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксигликозных производных, которые затем связываются с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов. В основном данные метаболиты неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* основываясь на предположении, что изоформы CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфиринза. Исследования *in vitro* показали, что эфиринз в концентрациях, соответствующих таковым в плазме, ингибирует изоформы CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* эфиринз не ингибирал изофермент CYP2E1 и прерывающих изоферменты CYP2C6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих концентрации в клинической практике.

Метаболизм эфиринза в печени человека изучен в исследовании микросом печени человека показали, что эфиринз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксигликозных производных, которые затем связываются с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов. В основном данные метаболиты неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* основываясь на предположении, что изоформы CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфиринза. Исследования *in vitro* показали, что эфиринз в концентрациях, соответствующих таковым в плазме, ингибирует изоформы CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* эфиринз не ингибирал изофермент CYP2E1 и прерывающих изоферменты CYP2C6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих концентрации в клинической практике.

*Фармакокинетика у особых групп пациентов*

*Печеночная недостаточность.*

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

*Почечная недостаточность.*

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

*Пол и расовая принадлежность*

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

*Возраст*

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

*Дети*

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

**Показания к применению**

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

**Противопоказания**

• гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;

• дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

• печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);

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

• однокновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом, нимодозином, бепридалом, мидозолатом, триазолатом и алкалоидами спорыньи, поскольку конкурентное взаимодействие эфиринза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания);

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

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

• однокновременный прием с препаратами, содержащими зверообразный активный метаболит (например, сульфат динатрия, троперидол);

Редко: бред, невроз, смерть вследствие суицида

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: нарушения мозжечковой координации и равновесия, расстройство внимания, головокружение, головные боли, сонливость

Нечасто: треморное возбуждение, эпилепсия, атаксия, нарушение координации движений, судороги, нарушение мышления, тремор

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Нечасто: гипонатриемия

*Нарушения со стороны обмена веществ*

Нечасто: гиперлипопротеинемия

*Нарушения со стороны органов зрения*

Нечасто: нечеткое зрение, диплопия

*Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения*

Нечасто: вертиго, шум в ушах

*Со стороны дыхательной системы*

Со стороны сердечно-сосудистой системы

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

Часто: боли в животе, диарея, тошнота, рвота

Нечасто: пикноцит, асимметричное повышение активности сывороточной амлазы

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинамнотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ)

Нечасто: острый гепатит

Редко: печеночная недостаточность

*Со стороны опорно-двигательного аппарата*

Нечасто: миалгия, артралгия, миопатия, остеонекроз

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Часто: кожный зуд

Нечасто:



Противовирусные лекарственные средства		
Рифабутин/эfavиренз (300 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Рифабутин: AUC: 138 % (от 128- до 147), C <sub>max</sub> : 132 % (от 115- до 146), C <sub>min</sub> : 145 % (от 131- до 156) Эfavиренз: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : 112 % (от 124- до 11) (Индукция СУР3А4)	Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%, если планируется одновременное применение с эfavирензом. Следует также рассмотреть целесообразность удвоения дозы рифабутина при применении рифабутина 2 или 3 раза в неделю в комбинации с эfavирензом. Если эfavиренз применяется одновременно с рифабутинином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточную дозу эfavиренза следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить эквивалентную, схожую с таковой при применении эfavиренза в суточной дозе 600 мг без рифабутинина. Клинический эффект от подобной коррекции режима дозирования эfavиренза до конца не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ. Коррекции режима дозирования рифабутинина не требуется.
Рифампицин/эfavиренз (600 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Эfavиренз: AUC: 126 % (от 115- до 36), C <sub>max</sub> : 120 % (от 111- до 128), C <sub>min</sub> : 132 % (от 15- до 146) (Индукция СУР3А4 и СУР2В6)	Если эfavиренз применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточную дозу эfavиренза следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить эквивалентную, схожую с таковой при применении эfavиренза в суточной дозе 600 мг без рифампицина. Клинический эффект от подобной коррекции режима дозирования эfavиренза до конца не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ. Коррекции режима дозирования рифампицина не требуется.
Противогрибковые лекарственные средства		
Итраконазол/эfavиренз (200 мг каждые 12 часов/600 мг 1 раз в сутки)	Итраконазол: AUC: 139 % (от 121- до 153), C <sub>max</sub> : 137 % (от 120- до 151), C <sub>min</sub> : 144 % (от 127- до 158) (снижение концентрации итраконазола обусловлено индукцией СУР3А4 на фоне приема эfavиренза). Гидроксипозаконазол: AUC: 137 % (от 114- до 155), C <sub>max</sub> : 135 % (от 112- до 152), C <sub>min</sub> : 143 % (от 118- до 160) Эfavиренз: Не выявлено клинически значимых изменений.	Поскольку невозможно дать рекомендаций по изменению режима дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых препаратов.
Позаконазол/эfavиренз (~400 мг 1 раз в сутки)	Позаконазол: AUC: 150%, C <sub>max</sub> : 145 % (индукция УДФ-глюкозилирования).	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: 177 %, C <sub>max</sub> : 161 % Эfavиренз: AUC: 144 %, C <sub>max</sub> : 138 % Вориконазол: AUC: 17 % (от 123- до 113)*, C <sub>min</sub> : 123 % (от 11- до 153)* Эfavиренз: AUC: 117 % (от 16- до 129)**, C <sub>min</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 эfavиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эfavиренза снижена на 50%, т.е. до 300 мг 1 раз в сутки. Если применены вориконазола будет прекращено, то доза эfavиренза должна быть восстановлена до начальной.
Вориконазол/эfavиренз (400 мг 2 раза в сутки/300 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: 17 % (от 123- до 113)*, C <sub>min</sub> : 123 % (от 11- до 153)* Эfavиренз: AUC: 117 % (от 16- до 129)**, C <sub>min</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 эfavиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эfavиренза снижена на 50%, т.е. до 300 мг 1 раз в сутки. Если применены вориконазола будет прекращено, то доза эfavиренза должна быть восстановлена до начальной.
Флуконазол/эfavиренз (200 мг 1 раз в сутки/400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Кетоконазол и другие противогрибковые средства - производные имидазола	Взаимодействие не изучалось.	Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.

Противопаразитарные лекарственные средства		
Артеметер/люмефантрин/эfavиренз (20/120 мг 6 приемов по 4 таблетки в течение дней/600 мг 1 раз в сутки)	Артеметер: AUC: 151%, C <sub>max</sub> : 121% Дигидроартемезинин: AUC: 146%, C <sub>max</sub> : 138% Люмефантрин: AUC: 121%, C <sub>min</sub> : ↔ Эfavиренз: AUC: 117%, C <sub>min</sub> : ↔ (Индукция СУР3А4)	Возможно снижение антипаразитарного эффекта вследствие снижения концентрации артемизинина при одновременном применении с эfavирензом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эfavиренза с артемизинином и люмефантрином.
Атовазон/прогуанил/эfavиренз (250/100 мг однократно/600 мг 1 раз в сутки)	Атовазон: AUC: 175% (от 162- до 184), C <sub>max</sub> : 144% (от 120- до 161) Прогуанил: AUC: 143% (от 17- до 165), C <sub>min</sub> : ↔	По возможности следует избегать одновременного применения атовазона/прогуанила с эfavирензом.
Антианемические средства		
Антациды, содержащие алюминия гидроксид - магия гидроксид-синаметин /эfavиренз (30 мг однократная доза/400 мг однократная доза)	Ни антациды, ни антациды не оказывают неблагоприятного влияния на всасывание эfavиренза.	Маловероятно, что при применении эfavиренза с лекарственными средствами, которые влияют на pH желудочного содержимого, изменится всасываемость эfavиренза.
Лоразепам/эfavиренз (2 мг однократная доза/600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам: AUC: 17 % (от 11- до 114), C <sub>max</sub> : 116 % (от 12- до 132), C <sub>min</sub> : 116 % (от 12- до 132). Эти изменения не рассматриваются как клинически значимые.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Антикоагулянты		
Варфарин/эfavиренз Аценокумарол/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно как увеличение, так и уменьшение концентрации и эффектов варфарина или аценокумарола при одновременном приеме с эfavирензом.	Может потребоваться коррекция режима дозирования варфарина или аценокумарола на фоне совместного приема с эfavирензом.
Противосудорожные лекарственные средства		
Карbamазепин/эfavиренз (400 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Карbamазепин: AUC: 127 % (от 120- до 133), C <sub>max</sub> : 120 % (от 115- до 124), C <sub>min</sub> : 135 % (от 124- до 144) Эfavиренз: AUC: 136 % (от 132- до 140), C <sub>max</sub> : 121 % (от 115- до 126), C <sub>min</sub> : 147 % (от 141- до 153) (снижение концентрации карbamазепина вследствие индукции СУР3А4; снижение концентрации эfavиренза вследствие индукции СУР3А4 и СУР2В6). C <sub>ss</sub> , AUC, C <sub>max</sub> и C <sub>min</sub> фармакокинетически активного метаболита карbamазепина эпоксидна остаются неизменными. Не изучено фармакокинетическое взаимодействие приема высоких доз эfavиренза и карbamазепина	Отсутствуют данные, на основании которых можно разработать рекомендации по режиму дозирования. Следует рассмотреть возможность применения другого противосудорожного средства. Рекомендуется проводить периодический контроль концентрации карbamазепина в плазме крови.
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные лекарственные средства, являющиеся субстратами изоферментов СУР450	Взаимодействие не изучалось. Возможно как уменьшение, так и увеличение в плазме крови концентрации фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных лекарственных средств, являющихся субстратами изоферментов СУР450, если вышеперечисленные препараты применяются одновременно с эfavирензом.	Если эfavиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами, являющимися субстратами изоферментов СУР450, 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.	Коррекции дозы эfavиренза не требуется. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков.

Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками и являются субстратами изофермента СУР3А4, возможно снижение концентраций калиевых каналов в плазме крови.		
Вигабатрин/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками и являются субстратами изофермента СУР3А4, возможно снижение концентраций калиевых каналов в плазме крови.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Габапентин/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками и являются субстратами изофермента СУР3А4, возможно снижение концентраций калиевых каналов в плазме крови.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Антидепрессанты		
Сертралин/эfavиренз (50 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин: AUC: 139 % (от 127- до 150), C <sub>max</sub> : 129 % (от 115- до 140), C <sub>min</sub> : 146 % (от 131- до 158) Эfavиренз: AUC: ↔, C <sub>min</sub> : 111 % (от 16- до 116), C <sub>min</sub> : ↔ (Индукция СУР3А4)	Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Пароксетин/эfavиренз (20 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Флуоксетин/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мишенью ингибитором СУР2D6, можно ожидать, что флуоксетин также не будет взаимодействовать с эfavирензом.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Лоразепам/эfavиренз (2 мг однократная доза/600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам: AUC: 17 % (от 11- до 114), C <sub>max</sub> : 116 % (от 12- до 132), C <sub>min</sub> : 116 % (от 12- до 132). Эти изменения не рассматриваются как клинически значимые.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Антикоагулянты		
Варфарин/эfavиренз Аценокумарол/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно как увеличение, так и уменьшение концентрации и эффектов варфарина или аценокумарола при одновременном приеме с эfavирензом.	Может потребоваться коррекция режима дозирования варфарина или аценокумарола на фоне совместного приема с эfavирензом.
Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадреналина, дофамина)		
Бупропийн/эfavиренз (150 мг однократная доза (пролонгированного действия)/600 мг 1 раз в сутки)	Бупропийн: AUC: 155% (от 148- до 162), C <sub>max</sub> : 134% (от 121- до 147) Гидроксибупропийн: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : 150% (от 120- до 180) (Индукция СУР2В6)	Увеличение дозы бупропийна должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу. Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов		
Цетиризин/эfavиренз (10 мг однократно/600 мг 1 раз в сутки)	Цетиризин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : 124% (от 118% до 130%) Данные изменения не рассматриваются как клинически значимые. Эfavиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Сердечно-сосудистые препараты		
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов (БМКК)		
Дилтиазем/эfavиренз (240 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем: AUC: 169 % (от 155- до 179), C <sub>max</sub> : 160 % (от 150- до 168), C <sub>min</sub> : 163 % (от 144- до 175) Дезаэтилдилтиазем: AUC: 175 % (от 159- до 184), C <sub>max</sub> : 164 % (от 157- до 169), C <sub>min</sub> : 162 % (от 144- до 175) N-монодесметилдилтиазем: AUC: 137 % (от 117- до 152), C <sub>max</sub> : 128% (от 17- до 144), C <sub>min</sub> : 137 % (от 117- до 152) Эfavиренз: AUC: 111 % (от 15- до 118), C <sub>max</sub> : 116 % (от 16- до 126), C <sub>min</sub> : 113 % (11-126) (Индукция СУР3А4)	Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема). Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Гормональные контрацептивы		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/эfavиренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Норгестимат/эfavиренз (активный метаболит): AUC: 164% (от 162 до 167) C <sub>min</sub> : 146% (от 139 до 152) C <sub>min</sub> : 182% (от 179 до 185) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: 183% (от 179 до 187) C <sub>min</sub> : 180% (от 177 до 183) C <sub>min</sub> : 186% (от 180 до 190) (Индукция метаболита) Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клинически значимости этих эффектов не известно.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.
Для инъекционного применения: Метопреидон/эfavиренз (200 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Метопреидон: AUC: 180% (от 170 до 190) C <sub>min</sub> : 180% (от 170 до 190) (Индукция метаболита) Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клинически значимости этих эффектов не известно.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.

Взаимодействие не изучалось. Если эfavиренз применяется одновременно с каким-либо препаратом из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые являются субстратами изофермента СУР3А4, возможно снижение концентраций калиевых каналов в плазме крови.		
Верапамил, нифедипин, нитроглицерин и фелодипин	Взаимодействие не изучалось. Если эfavиренз применяется одновременно с каким-либо препаратом из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые являются субстратами изофермента СУР3А4, возможно снижение концентраций калиевых каналов в плазме крови.	Вопрос о необходимости коррекции доз блокаторов «медленных» кальциевых каналов решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению блокаторов «медленных» кальциевых каналов).
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Сертралин/эfavиренз (50 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин: AUC: 139 % (от 127- до 150), C <sub>max</sub> : 129 % (от 115- до 140), C <sub>min</sub> : 146 % (от 131- до 158) Эfavиренз: AUC: ↔, C <sub>min</sub> : 111 % (от 16- до 116), C <sub>min</sub> : ↔ (Индукция СУР3А4)	Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Пароксетин/эfavиренз (20 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Флуоксетин/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мишенью ингибитором СУР2D6, можно ожидать, что флуоксетин также не будет взаимодействовать с эfavирензом.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Лоразепам/эfavиренз (2 мг однократная доза/600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам: AUC: 17 % (от 11- до 114), C <sub>max</sub> : 116 % (от 12- до 132), C <sub>min</sub> : 116 % (от 12- до 132). Эти изменения не рассматриваются как клинически значимые.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадреналина, дофамина)		
Бупропийн/эfavиренз (150 мг однократная доза (пролонгированного действия)/600 мг 1 раз в сутки)	Бупропийн: AUC: 155% (от 148- до 162), C <sub>max</sub> : 134% (от 121- до 147) Гидроксибупропийн: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : 150% (от 120- до 180) (Индукция СУР2В6)	Увеличение дозы бупропийна должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу. Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов		
Цетиризин/эfavиренз (10 мг однократно/600 мг 1 раз в сутки)	Цетиризин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : 124% (от 118% до 130%) Данные изменения не рассматриваются как клинически значимые. Эfavиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Сердечно-сосудистые препараты		
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов (БМКК)		
Дилтиазем/эfavиренз (240 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем: AUC: 169 % (от 155- до 179), C <sub>max</sub> : 160 % (от 150- до 168), C <sub>min</sub> : 163 % (от 144- до 175) Дезаэтилдилтиазем: AUC: 175 % (от 159- до 184), C <sub>max</sub> : 164 % (от 157- до 169), C <sub>min</sub> : 162 % (от 144- до 175) N-монодесметилдилтиазем: AUC: 137 % (от 117- до 152), C <sub>max</sub> : 128% (от 17- до 144), C <sub>min</sub> : 137 % (от 117- до 152) Эfavиренз: AUC: 111 % (от 15- до 118), C <sub>max</sub> : 116 % (от 16- до 126), C <sub>min</sub> : 113 % (11-126) (Индукция СУР3А4)	Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема). Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Гормональные контрацептивы		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/эfavиренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Норгестимат/эfavиренз (активный метаболит): AUC: 164% (от 162 до 167) C <sub>min</sub> : 146% (от 139 до 152) C <sub>min</sub> : 182% (от 179 до 185) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: 183% (от 179 до 187) C <sub>min</sub> : 180% (от 177 до 183) C <sub>min</sub> : 186% (от 180 до 190) (Индукция метаболита) Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клинически значимости этих эффектов не известно.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.
Для инъекционного применения: Метопреидон/эfavиренз (200 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Метопреидон: AUC: 180% (от 170 до 190) C <sub>min</sub> : 180% (от 170 до 190) (Индукция метаболита) Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клинически значимости этих эффектов не известно.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.

Пролонгированного действия для внутриматочного введения: Дено-микропрогестерон ацетат (ДМПАУ) эfavиренз (150 мг ДМПАУ/м однократно)		
В течение 3 месяцев исследования взаимодействия лекарственных препаратов не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров микропрогестерона между добровольцами, принимавшими АРВТ, включающую эfavиренз, и добровольцами, которые не принимали АРВТ. Сходные результаты были получены также другими исследователями, хотя концентрации микропрогестерона в плазме крови во втором исследовании различались в большей степени. В обоих исследованиях прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эfavиренз + дено-микропрогестерон ацетат, оставались низкими, что соответствовало подполнонию овуляции.	В течение 3 месяцев исследования взаимодействия лекарственных препаратов не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров микропрогестерона между добровольцами, принимавшими АРВТ, включающую эfavиренз, и добровольцами, которые не принимали АРВТ. Сходные результаты были получены также другими исследователями, хотя концентрации микропрогестерона в плазме крови во втором исследовании различались в большей степени. В обоих исследованиях прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эfavиренз + дено-микропрогестерон ацетат, оставались низкими, что соответствовало подполнонию овуляции.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.
Имплант: Этоногестрел/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижение экспозиции этоногестрела (индукция СУР3А4). Были получены отдельные сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при применении этоногестрела у пациентов, принимавших эfavиренз.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.
Иммунодепрессанты		
Иммунодепрессанты, метаболизирующиеся с участием СУР3А4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижение экспозиции иммунодепрессанта (индукция СУР3А4). Видя, ли можно ожидать, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эfavиренза.	Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. Рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг концентраций иммунодепрессанта в крови. Может потребоваться коррекция дозы симvastатина (см. инструкцию по медицинскому применению симvastатина).
Симvastатин/эfavиренз (40 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Симvastатин: AUC: 169% (от 162 до 173) C <sub>min</sub> : 176% (от 163 до 179) Симvastатин кислота: AUC: 158% (от 139 до 168) C <sub>min</sub> : 151% (от 132 до 156) Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: 160% (от 152 до 168) C <sub>min</sub> : 162% (от 155 до 178) (Индукция СУР3А4) При одновременном применении эfavиренза с аторвастатином, правастатином или симvastатином значения AUC и C <sub>min</sub> эfavиренза не изменяются.	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симvastатина (см. инструкцию по медицинскому применению симvastатина). Коррекции дозы эfavиренза не требуется.
Опонио		
Метадон/эfavиренз (стабильная поддерживающая доза, 35-100 мг 1 раз в сутки/600 мг 1 раз в сутки)	Метадон: AUC: 152% (от 133 до 166) C <sub>min</sub> : 145% (от 125 до 159) (Индукция СУР3А4) В ходе исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, было установлено, что одновременно 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. В ходе исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, было установлено, что одновременно 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%.
Розувастатин/эfavиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт с желчью, поэтому взаимодействие с эfavирензом не ожидается.	Коррекции режима дозирования не требуется.
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/эfavиренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Норгестимат/эfavиренз (активный метаболит): AUC: 164% (от 162 до 167) C <sub>min</sub> : 146% (от 139 до 152) C <sub>min</sub> : 182% (от 179 до 185) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: 183% (от 179 до 187) C <sub>min</sub> : 180% (от 177 до 183) C <sub>min</sub> : 186% (от 180 до 190) (Индукция метаболита) Эfavиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клинически значимости этих эффектов не известно.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции.
Бупренорфин/налоксон/эfavиренз	Бупренорфин: AUC: 150% Норбупренорфин: AUC: 171% 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 лекарственного средства при одновременном назначении бупренорфина и эfavиренза.

\* 90% достоверные интервалы, если только не указано другое.  
 \* 95% достоверные интервалы.  
 УДФ - уридиндифосфат.  
 ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-козим А редуктаза.  
**Общие указания**  
 Эfavиренз не должен использоваться в качестве единственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции, а также не должен добавляться в качестве единственного средства к неэффективной схеме терапии.  
 На фоне проведения терапии нельзя исключать риск передачи ВИЧ-инфекции

другим лицам во время сексуального контакта или через кровь. В связи с этим следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.  
 Одновременное применение эfavиренза с фиксированными комбинациями, содержащими эfavиренз, этрибутират и тенофовир дигидрохлорид фузарт не рекомендуется, если только не требуется коррекция дозы (например, при одновременном применении с рифампицином). При назначении препаратов, которые следует принимать одновременно с эfavирензом, врач должен обратиться к соответствующим «Инструкциям по медицинскому применению» по данным препаратам. В случае, если прием какого-либо антиретровирусного препарата в составе комбинированной терапии отменяется в связи с погрешением на непереносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных препаратов. Прием всех отмененных антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов непереносимости. Прерываемая монотерапия с последующими повторными приемами антиретровирусных препаратов не рекомендуется из-за повышенной вероятности селекции мутантных вирус, устойчивых к терапии.  
 Прием эfavиренза с аторвастатином Гип. Биопсы не рекомендуются. Прием эfavиренза вместе с пивней может усилить его действие и привести к увеличению частоты побочных реакций. Поэтому препарат рекомендуется применять перед приемом пивней.  
**Кожная сыпь:** в клинических исследованиях эfavиренза сообщается о легкой и умеренно выраженных высыпаниях, которые обычно исчезают при продолжении терапии. Прием соответствующих блокаторов H1-гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикоидных препаратов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению сыпи. Тяжелая форма сыпи, сопровождаемая волдырями, десквамацией или образованием язв, наблюдалась менее чем у 1 % пациентов, принимавших эfavиренз. Многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречалась в 0,14 % случаев. Если у пациентов возникает тяжелая форма сыпи, сопровождаемая возникновением волдырей, десквамацией с вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, необходимо немедленно прекратить прием эfavиренза. В случае прекращения терапии эfavирензом необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема других антиретровирусных средств, чтобы избежать появления резистентного к терапии вируса. Сыпь наблюдалась у 26 детей из 57 (46 %), получавших эfavиренз в течение 48 недель, у трех пациентов наблюдалась тяжелая форма сыпи. Назначение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов до начала терапии эfavирензом у детей с целью профилактики возникновения сыпи может быть целесообразным.  
**Симптомы со стороны психики:** имеются данные о возникновении нежелательных явлений со стороны психики у пациентов, получавших эfavиренз. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находясь в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики. Также имеются пострегистрационные данные о суицидальных, бредовых идеях и психологическом поведении. Пациентов необходимо предупредить о том, что, если у них развиваются данные симптомы, они должны немедленно связаться со своим врачом. Врач должен определить возможную связь этих симптомов с приемом эfavиренза, и, если эта связь подтверждается, оценить соотношение риска для пациента при продолжении терапии и потенциальной пользы от приема препарата (см. раздел «Осторожность»).

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

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

**Липодистрофия и метаболические нарушения**  
 Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жира тела (индифрофия) и ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истончение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, ее накопление во внутривисцеральном пространстве, жировых органах, задней части шеи («горб бизона») и гипертрофию грудных желез. Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипертриглицеридемия и гиперлктатемия.

**Остеопороз**  
 Отмечались случаи остеопороза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска (прием кортикоидов, употребление алкоголя, острая иммунодепрессия, повышенный индекс массы), ВИЧ-инфекцией на поздней стадии или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу при возникновении боли в суставах, скованности в суста