Инструкция по применению
Регаст таблетки 600 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Фармасинтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Эфавиренз
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 600 мг

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные, двояковыпуклые, от светло-коричневого до коричневого цвета. На поперечном разрезе таблетка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Эфавиренз

Состав

на 1 таблетку: активное вещество: Эфавиренз 600 мг вспомогательные вещества: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: Ядро: бетадекс (бета-циклодекстрин) - 12,0 мг, кальция стеарат - 6,0 мг, кросповидон - 72,0 мг, натрия лаурилсульфат - 21,0 мг, лактозы моногидрат - 372,0 мг, повидон К 25 - 24,0 мг, полисорбат-80 (Твин- 80) - 9,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 54,0 мг. Оболочка пленочная: Готовая водорастворимая пленочная оболочка - 30,0 мг (Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)- 74,2 %, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) - 14,3 %, титана диоксид- 3,5 %, тальк-2,3%, краситель железа оксид красный-1,4%, краситель железа оксид желтый-4,3%).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание У здоровых добровольцев максимальная концентрация (Смах) эфавиренза в плазме крови 1,6 - 9,1 мкМ достигалась через 5 часов после однократного перорального приема препарата в дозах от 100 мг до 1600 мг. Дозозависимое увеличение максимальной концентрации (Смах) и площади под кривой "концентрация-время" отмечалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг, при этом пропорциональная зависимость степени увеличения данных показателей от дозы не достигалась, из чего можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время достижения Смах 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 Смах, минимальной концентрации (Cmin) и площади под кривой "концентрация-время" имеют линейную зависимость от суточной дозы. У 35 пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг один раз в сутки, Смах при достижении равновесной концентрации составляла 12,9 ± 3,7 мкМ, Cmin - 5,6 ± 3,2 мкМ, площадь под кривой "концентрация-время" - 184 ± 73 мкМ в час. Влияние пищи на всасывание Эфавиренз может приниматься независимо от приема пищи. Прием эфавиренза вместе с пищей может усилить его действие и привести к увеличению частоты побочных реакций. Биодоступность однократной дозы эфавиренза 600 мг у здоровых добровольцев увеличивалась при приеме таблеток вместе с пищей с нормальным или высоким содержанием жиров на 22 % и 17 % соответственно по сравнению с приемом той же дозы препарата натощак. Эфавиренз рекомендуется принимать перед сном натощак. Распределение Эфавиренз в высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 99,5- 99,75 %), прежде всего с альбумином. У ВИЧ-инфицированных пациентов (N = 9), которые получали эфавиренз 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 эфавиренза в плазме крови. Метаболизм Клинические исследования и исследования in vitro с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренз метаболизируется главным образом системой цитохрома Р450 до гидроксилированных 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. Исследования in vitro показали, что эфавиренз в концентрациях, соответствующих таковым в плазме,

ингибирует изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях in vitro эфавиренз не ингибировал изофермент CYP2E1 и ингибировал изоферменты CYP206 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих таковые в клинической практике. Было показано, что эфавиренз индуцирует ферменты системы цитохрома P450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. При многократном приеме 200-400 мг в сутки в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции препарата, чем предполагалось (на 22-42% ниже) и более короткий окончательный период полувыведения - 40 - 55 часов (период полувыведения однократной дозы составляет 52 - 76 часов). Степень индукции изофермента CYP3A4 сходна при введении доз эфавиренза 400 мг и 600 мг. Фармакокинетические интерактивные исследования показали, что ежедневный прием 400 мг или 600 мг эфавиренза в комбинации с индинавиром не является причиной дальнейшего снижения площади под кривой "концентрация-время" индинавира в сравнении со случаями, когда назначалась доза эфавиренза 200 мг. Выведение Эфавиренз имеет относительно большой период полувыведения, который составляет от 52 до 76 часов после приема однократной дозы и 40 - 55 часов после длительного применения. В моче обнаруживается приблизительно 14 - 34% меченной изотопом дозы эфавиренза, менее 1% дозы эфавиренза выделяется почками в неизмененном виде. Фармакокинетика у особых групп пациентов Печеночная недостаточность При однократном приеме эфавиренза 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 эфавиренза не было выявлено значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза 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 эфавиренза (см. раздел "Противопоказания", "С осторожностью"). Почечная недостаточность Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизмененном виде почками выделяется менее 1% дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел "Особые указания"). Пол и расовая принадлежность У мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности, фармакокинетические параметры эфавиренза сходные. Возраст Каких-либо фармакокинетических различий у пациентов 65 лет и старше и молодых пациентов не выявлено, хотя клинические исследования эфавиренза не включали достаточного количества пациентов 65 лет и старше. Дети Применение эфавиренза у детей в возрасте до 3 лет и пациентов с

весом менее 13 кг не изучалось. Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими. У 49 детей, получавших дозу эфавиренза, эквивалентную 600 мг (доза рассчитывалась исходя из массы тела), Смах составила 14,2 мкМ, Cmin - 5,6 мкМ и площадь под кривой "концентрация-время" - 218 мкМ в час.

Показания

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

Способ применения и дозы

Внутрь, препарат рекомендуется принимать перед сном натощак. Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Взрослые: по 600 мг один раз в сутки в составе комбинированной терапии с ингибиторами протеазы и/или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Комбинированная терапия: При применении одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, доза эфавиренза должна быть увеличена до 800 мг/сутки. При назначении одновременно с эфавирензом коррекции дозы рифампицина не требуется (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). При одновременном применении эфавиренза и вориконазола, следует увеличить поддерживающую дозу вориконазола до 400 мг каждые 12 часов и снизить дозу эфавиренза до 300 мг один раз в сутки (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). После прекращения терапии вориконазолом должна применяться первоначальная доза эфавиренза (600 мг). Сопутствующая антиретровирусная терапия: эфавиренз должен применяться в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Подростки и дети с массой тела 40 кг и более: по 600 мг один раз в сутки в составе комбинированной терапии с ингибитором протеазы и/или НИОТ. Дети в возрасте 3 лет и старше с массой тела от 13 до 40 кг: Рекомендации по применению эфавиренза с ингибитором протеазы и/или НИОТ приведены ниже. Дозы для детей при назначении эфавиренза один раз в сутки Масса тела (кг)/Доза (мг): от 13 - до < 15/200, от 15 - до < 20/250, от 20 - до < 25/300, от 25 - до < 32,5/350, от 32,5 - до < 40/400. Применение эфавиренза у детей в возрасте до 3 лет и пациентов с весом менее 13 кг не изучалось. Пациенты с почечной недостаточностью Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизмененном виде почками выделяется менее 1 % дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел "Особые указания"). Пациенты с печеночной недостаточностью У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы эфавиренза не требуется. При этом пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления дозозависимых нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы, (см. раздел "Особые указания"). У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, применение препарата не рекомендуется, так как на данный момент времени недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы.

Противопоказания

Гиперчувствительностью 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, одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, бепридилом, мидазоламом, триазоламом и алкалоидами спорыньи, поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания), одновременный прием с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы, другими ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"), одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), поскольку при этом возможно снижение концентрации эфавиренза в плазме крови и снижение его клинического эффекта.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и хорошо контролируемых исследований эфавиренза у беременных женщин не проводилось. Эфавиренз не следует использовать во время беременности, за исключением случаев, когда его применение необходимо (потенциальная польза для матери превышает риск для плода, и нет других соответствующих лечебных альтернатив). Женщинам, принимающим эфавиренз, следует избегать наступления беременности. В дополнение к пероральным или другим гормональным контрацептивам следует применять другие надежные методы контрацепции, в том числе на протяжении 12 недель после прекращения лечения эфавирензом. Неизвестно, выделяется ли эфавиренз с грудным молоком человека. Поскольку данные исследования на животных свидетельствуют о том, что препарат может проникать в грудное молоко, женщинам, принимающим эфавиренз в период лактации, кормление грудью не рекомендуется. При любых обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Побочные действия

В целом эфавиренз хорошо переносится. Побочные эффекты возможно причинносвязанные с применением препарата, представлены ниже. Частота явлений определяется с помощью следующего допущения: очень часто (>1/10), часто (>1/100, 1

/1000, 1/10000, <1/1 000), очень редко (<1/10000). Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто: реакции гиперчувствительности. Нарушения психики Часто: патологические сновидения, беспокойство, депрессия, бессонница. Нечасто: склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, мания, параноидальное поведение, психоз, суицидальные намерения, суицидальная попытка. Редко: бред, невроз, смерть вследствие суицида. Нарушения со стороны нервной системы Часто: нарушения мозжечковой координации и равновесия, расстройство внимания, головокружение, головные боли, сонливость. Нечасто: тревожное возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, судороги, нарушение мышления, тремор. Нарушения со стороны эндокринной системы Нечасто: гинекомастия. Нарушения со стороны обмена веществ Часто: гипертриглицеридемия. Нечасто: гиперхолестеринемия. Нарушения со стороны органа зрения Нечасто: нечеткость зрительного восприятия. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения Нечасто: вертиго, шум в ушах. Со стороны дыхательной системы Редко - одышка. Со стороны сердечно-сосудистой системы Редко - ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто: боли в животе, диарея, тошнота, рвота. Нечасто: панкреатит, асимптоматическое повышение активности сывороточной амилазы. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Нечасто: острый гепатит. Редко: печеночная недостаточность. Со стороны опорно-двигательного аппарата Нечасто: миалгия, артралгия, миопатия, остеонекроз. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Очень часто: сыпь. Часто: кожный зуд. Нечасто: многоморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона. Редко: фотоаллергической дерматит. Общие расстройства Часто: повышенная утомляемость. Нечасто: астения, "приливы" крови к коже лица. Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала проведения комбинированной антиретровирусной терапии может увеличиться риск возникновения воспалительных реакций на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникнуть через много месяцев после начала терапии (см. раздел "Особые указания"). Липодистрофия и метаболические нарушения Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жира тела (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истощение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, ее накопление во внутрибрюшинном пространстве, внутренних органах, задней части шеи ("горб бизона") и гипертрофию грудных желез. Комбинированная антиретровирусная

терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия. Дети и подростки Тип и частота нежелательных явлений у детей в целом аналогична таковой у взрослых, за исключением сыпи, которая у детей встречается чаще, чем у взрослых, и более выражена. Назначение соответствующих блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов детям до начала терапии эфавирензом с целью профилактики сыпи может быть целесообразным.

Передозировка

У некоторых пациентов, случайно принявших эфавиренз в дозе 600 мг 2 раза в сутки, наблюдалось усиление симптомов со стороны нервной системы. У одного пациента наблюдались непроизвольные мышечные сокращения. В случае передозировки эфавирензом лечение должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих контроль основных показателей жизнедеятельности организма и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Для выведения неабсорбированного препарата можно использовать активированный уголь. Специфического антидота для лечения передозировки эфавирензом не существует. Поскольку эфавиренз активно связывается с белками, маловероятно, что с помощью диализа возможно значительное удаление препарата из крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Эфавиренз in vivo является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и УДФ-ГТ1А1. Концентрация в плазме крови соединений, которые являются субстратами для данных изоферментов, может снижаться при одновременном применении с эфавирензом. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9, однако in vitro также наблюдалось ингибирование данных изоферментов. До конца эффект при одновременном применении эфавиренза с соединениями, которые являются субстратами для данных изоферментов, не ясен. Экспозиция эфавиренза может уменьшиться при применении препарата одновременно с некоторыми лекарственными препаратами (например, ритонавиром) или пищевыми продуктами (например, с грейпфрутовым соком), которые ингибируют изоферменты CYP3A4 или CYP2B6. Соединения или растительные препараты (например, содержащие экстракт Гинго Билоба, а также зверобой продырявленный), которые индуцируют данные изоферменты, могут приводить к снижению концентрации эфавиренза в плазме крови. Одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, противопоказан. Одновременный прием с экстрактами Гинго Билоба не рекомендуется. Противопоказанная комбинированная терапия Противопоказано одновременное применение эфавиренза с терфенадином,

астемизолом, цизапридом, пимозидом, бепридилом, мидазоламом, триазоламом и алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин или метилэргоновин), поскольку ингибирование их метаболизма эфавирензом может вызвать серьезные, угрожающие жизни последствия (см. "Противопоказания"). Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): применение препаратов /продуктов, содержащих зверобой продырявленный пациентам, принимающим эфавиренз противопоказано. Концентрация эфавиренза в плазме крови может снижаться при одновременном применении со зверобоем продырявленным, поскольку он вызывает индукцию ферментов и/или транспортных белков, ответственных за метаболизм лекарственных средств. Если пациент уже принимает препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный, то применение последнего следует отменить, проверить концентрацию вируса в крови и, если это возможно, концентрацию эфавиренза в крови. После отмены препаратов/продуктов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация эфавиренза может повыситься и тогда потребуется коррекция дозы эфавиренза. Влияние зверобоя продырявленного, связанное с индукцией ферментов, может сохраняться в течение не менее 2 недель после его отмены (см. "Противопоказания"), Другие взаимодействия Взаимодействия между эфавирензом и ингибиторами протеазы ВИЧ, другими антиретровирусными препаратами, помимо ингибиторов протеазы ВИЧ, а также между эфавирензом и лекарственными препаратами, не относящимися к группе антиретровирусных препаратов, указаны в приведенной ниже таблице 2. Увеличение значения показателя обозначается стрелкой "#", уменьшение значения - стрелкой "#", если показатель остается без изменений - стрелкой "#". При необходимости 90% и 95% доверительные интервалы представлены в скобках. Обычно исследования проводились на здоровых добровольцах, если только специально не оговаривается другая информация. Таблица 2. Взаимодействия между эфавирензом и другими лекарственными средствами

Особые указания

Эфавиренз 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 исключить риск передачи ВИЧ-инфекции другим лицам во время сексуального контакта или через кровь. В связи с этим следует соблюдать соответствующие меры предосторожности. Одновременное применение эфавиренза с фиксированными комбинациями, содержащими эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат не рекомендуется, если только не требуется коррекции дозы (например, при одновременном применении с рифампицином). При назначении препаратов, которые

следует принимать одновременно с эфавирензом, 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 подозрением 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 мутагенных вирусов, устойчивых к терапии. Применение эфавиренза с экстрактами Гинго Билоба не рекомендуется. Прием эфавиренза вместе с пищей может усилить его действие и привести к увеличению частоты побочных реакций. Поэтому препарат рекомендуется применять перед сном натощак. Кожная сыпь: в клинических исследованиях эфавиренза сообщается о легко и умеренно выраженных высыпаниях, которые обычно исчезают при продолжении терапии. Прием соответствующих блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикостероидных 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 эфавиренз. Многоморфная 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 эфавиренза. В случае прекращения терапии эфавирензом 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 эфавиренз в течение 48 недель, у трех пациентов наблюдалась тяжелая форма сыпи. Назначение блокаторов Н1- гистаминовых рецепторов до начала терапии эфавирензом 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 эфавиренз. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики. Также имеются пострегистрационные данные о случаях суицида, бредовых идеях и психозоподобном 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 эфавиренза, и, если эта связь подтверждается, оценить соотношение риска для пациента при продолжении

терапии и потенциальной пользы от приема препарата (см. раздел "С осторожностью"). Симптомы со стороны нервной системы: у пациентов, получающих эфавиренз в дозе 600 мг один раз в сутки в рамках клинических исследований, часто наблюдаются следующие симптомы: головокружение, 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 реже. 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 ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci (прежнее название - Pneumocystis carinii). Любые симптомы воспаления необходимо выявлять и при необходимости назначать лечение. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникнуть через много месяцев после начала терапии. Липодистрофия и метаболические нарушения Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жира тела (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истощение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, ее накопление во внутрибрюшинном пространстве, внутренних органах, задней части шеи ("горб бизона") и гипертрофию грудных желез. Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия. Остеонекроз Отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепринятыми факторами риска (прием кортикостероидов, употребление алкоголя, острая иммуносупрессия, 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 суставах или затруднении движения. Особые группы пациентов Заболевания печени: эфавиренз противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел "Противопоказания") и не рекомендуется

пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести, поскольку на данный момент времени недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы. Вследствие интенсивного метаболизма эфавиренза под действием системы цитохрома Р450 и ограниченным клиническим опытом применению эфавиренза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, препарат следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (см. раздел "С осторожностью"). При этом пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления дозозависимых нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы. Также через определенные интервалы времени следует проводить лабораторные анализы для оценки состояния печени. Безопасность и эффективность эфавиренза не подтверждена у пациентов со значимыми нарушениями печени в анамнезе. Пациенты с хроническим гепатитом В и С, принимающие комбинированную антиретровирусную терапию (АРВТ), входят в группу риска развития тяжелых нежелательных реакций со стороны печени, которые могут привести к летальному исходу. У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический активный гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при комбинированной АРВТ, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной схемой. У пациентов с ухудшением течения заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных трансаминаз, превышающим более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии эфавирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности. В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены АРВТ. При одновременном применении других лекарственных средств с известной гепатотоксичностью рекомендуется проводить контроль активности "печеночных" ферментов. Пациентам с гепатитом В или С при назначении комбинированной противовирусной терапии следует также руководствоваться инструкциями по применению назначаемых препаратов для лечения гепатита В или С. Почечная недостаточность: фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако, в связи с тем, что в неизмененном виде почками выводится менее 1 % количества эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза. Опыт применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует, поэтому у этой группы пациентов при применении препарата рекомендуется ведение мониторинга с целью оценки безопасности терапии. Пациенты пожилого возраста: поскольку небольшое количество пожилых пациентов включалось в клинические исследования, предположить, что действие препарата на пациентов пожилого возраста отличается от такового у молодых пациентов, не представляется возможным (см. раздел

Фармакокинетика). Дети: применение эфавиренза у детей младше 3 лет или с весом менее 13 кг не исследовалось. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у очень маленьких детей фармакокинетика эфавиренза может быть изменена. Судороги: у пациентов, получавших эфавиренз, судороги наблюдались крайне редко, включая пациентов с наличием судорог в анамнезе. У пациентов, получающих сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, необходимо осуществлять периодический контроль их концентраций в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, имеющим судороги в анамнезе (см. разделы "С осторожностью" и "Побочное действие"). "Печеночные" ферменты: у пациентов с диагностируемым или подозреваемым гепатитом В и С в анамнезе и пациентов, принимающих препараты, ассоциирующиеся с токсическим воздействием на печень, рекомендуется проводить регулярный контроль активности "печеночных" ферментов. У пациентов с устойчивым увеличением активности сывороточных трансаминаз, превышающей в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии эфавирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности (см. раздел "Побочное действие"). Холестерин: у пациентов, принимающих эфавиренз должен проводиться мониторинг концентрации холестерина в крови (см. раздел "Побочное действие"). Взаимодействие с тестом на каннабиноиды: эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами, однако имеются сообщения о ложноположительных результатах анализа мочи на каннабиноиды у неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренз. Ложноположительные результаты тестирования наблюдались только при проведении анализа CEDIA DAU Multi-Level ТИС, который используется для скрининга, и не наблюдались при проведении других анализов на каннабиноиды, включая, тесты, применяемые для подтверждения положительных результатов. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами Не проводилось исследований, направленных на изучение влияния на способность вождения автомобиля и работы с устройствами. Эфавиренз может вызывать головокружение, нарушение внимания, и/или бессонницу. Пациентов следует предупредить, что если у них появятся любые из этих симптомов, им следует избегать вождения автомобиля и управления устройствами.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.