

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП 002511 - 260614

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЭФАВИРЕНЗ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эфавиренз

Международное непатентованное название: эфавиренз

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав:

действующее вещество: эфавиренз - 600,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 300,00 мг, гипролоза - 33,75 мг, натрия лаурилсульфат - 33,75 мг, лактозы моногидрат - 315,00 мг, кроскармеллоза натрия - 54,00 мг, магния стеарат - 13,50 мг;

оболочка: гипромеллоза - 16,87 мг, титана диоксид - 6,42 мг, макрогол - 1,69 мг, краситель железа оксид жёлтый - 2,02 мг.

Описание: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и гравировкой «4» на другой стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код ATX: J05AG03

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия. Эфавиренз представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека тип 1 (ВИЧ-1). Является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы, не ингибирует ВИЧ-2 обратную транскриптазу и ДНК-полимеразы (α , β , γ и δ) клеток человека.

Противовирусная активность. Противовирусная эффективность эфавиренза *in vitro* оценивалась на лимфобластных клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови и культурах макрофагов/моноцитов. Ингибирующая концентрация (ИК) эфавиренза, необходимая для 90-95% ингибирования (ИК90-95) 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 разновидностей вируса с заменами аминокислот в обратной транскриптазе в положениях 48, 108, 179, 181 или 236, а также в отношении разновидностей с заменами аминокислот в протеазе, была аналогична таковой в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными заменами, которые привели к появлению наибольшей резистентности к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в положении 100 (L100I, 17-22 - кратное увеличение резистентности) и лизина на аспарагин в положении 103 (K103N, 18-33 - кратное увеличение резистентности). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусов к препаратору наблюдалось в отношении разновидностей ВИЧ, экспрессирующих замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в обратной транскриптазе.

Замена K103N являлась наиболее часто наблюдаемой заменой в обратной транскриптазе вирусных штаммов, полученных от пациентов, у которых наблюдалось существенное увеличение количества вирусных частиц в плазме крови (возвратная виремия) клинических исследованиях применения эфавиренза в комбинации с индинавиром или в комбинации с зидовудином и ламивудином. Данная мутация наблюдалась у 90% пациентов с неэффективностью терапии эфавирензом. Также, хотя и реже, и часто только в комбинации с K103N, наблюдались замены в обратной транскриптазе в положениях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225. Тип аминокислотных замен в обратной транскриптазе, связанных с устойчивостью эфавирензу, не зависел от других противовирусных препаратов, применявшимся в комбинации с эфавирензом.

Перекрёстная резистентность. Изучение профилей перекрёстной резистентности эфавиренза, невирапина и делавирдина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трём ННИОТ. Два из трёх исследованных делавирдин-устойчивых клинических изолятов обладали перекрёстной резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в обратной транскриптазе в позиции 236, не обладал перекрёстной резистентностью к эфавирензу.

Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеаров периферической крови пациентов, включённых в клинические исследования эфавиренза, у которых терапия была неэффективна (возвратная виремия), были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предварительно были охарактеризованы как устойчивые к эфавирензу, оказались также устойчивыми к невирапину и делавирдину. Обнаружилось, что пять из этих устойчивых к ННИОТ изолятов содержали замену K103N или замену валина на изолейцин в позиции 108 (V108I) в обратной транскриптазе.

Среди протестированных изолятов после неэффективной терапии эфавирензом три изолята остались чувствительными к эфавирензу, так и к невирапину и делавирдину на клеточных культурах.

Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензом и ингибиторами протеазы является низкой вследствие различных участков связывания с мишенью и различных механизмов действия. Наличие перекрестной резистентности между эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы также маловероятно вследствие различия участков связывания с мишенью и механизмом действия.

Фармакокинетика

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

Влияние пищи на всасывание. При однократном приеме здоровыми добровольцами однократной дозы эфавиренза 600 мг при приёме вместе с пищей с высоким содержанием жиров (около 1000 ккал, 50-60% калорий за счет жира) наблюдалось увеличение AUC на 28% и C_{max} на 79% в сравнении с данными показателями при приеме препарата натощак.

Распределение. Связь с белками плазмы крови - 99,5-99,75% (преимущественно с альбумином). Концентрация в спинномозговой жидкости - 0,26-1,19% (в среднем 0,69%) от таковой в плазме достигается при приеме ВИЧ-инфицированными пациентами эфавиренза в дозах от 200 до 600 мг один раз в сутки в течение месяца, что примерно в 3 раза выше, чем не связанная с белками (свободная) фракция в плазме.

Метabolизм. Метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксилированных метаболитов с последующим их глюкуронированием. Метаболиты фармакологически неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* позволяют предположить, что изоферменты CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфавиренза, и что эфавиренз ингибирует изоферменты 2C9, 2C19 и 3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro*

эфавиренз не ингибирал изофермент CYP2E1 и ингибирал 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.

Эфавиренз индуцирует изоферменты системы цитохрома P450, изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, что приводит к стимулированию его собственного метаболизма. Многократный прием доз 200-400 мг в сутки в течение 10 дней вызывает его кумуляцию в меньшей, чем ожидается степени (на 22-42% меньше), и с более коротким конечным периодом полуыведения ($T_{1/2}$) - 40-55 ч после многократных приемов ($T_{1/2}$ разовой дозы - 52-76 ч).

Степень индукции изофермента CYP3A4 сходна при введении доз эфавиренза 400 мг и 600 мг. Также было показано, что эфавиренз индуцирует изоформу 1A1 уридинтрифосфат-глюкоронилтрансферазы (УДФ-ГТ1A1), поэтому концентрация ралтегравира, который является субстратом УДФ-ГТ1A1, в плазме крови снижается при одновременном применении с эфавирензом.

В исследованиях *in vitro* эфавиренз ингибирал изоферменты CYP2C9, 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 полуыведения, который составляет не менее 52 часов после приема однократной дозы и 40-55 часов после многократного применения. Приблизительно 14-34% от принятой дозы эфавиренза выводится почками, менее 1% дозы выводится через почки в неизменённом виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов.

Нарушение функции печени. При однократном приеме препарата наблюдалось двукратное увеличение периода полуыведения эфавиренза 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 препарата 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.

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

Пол, расовая принадлежность и пожилой возраст. Не обнаружено существенных различий в фармакокинетике эфавиренза у мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности. Каких-либо фармакокинетических различий у пациентов старше 65 лет не выявлено, хотя клинические исследования эфавиренза не включали достаточного количества пациентов 65 лет и старше.

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

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей весом более 40 кг в составе комбинированной противовирусной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эфавирензу и любому другому компоненту препарата.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью).
- Вес менее 40 кг.
- Одновременный прием терfenадина, астемизола, цизаприда, мидазолама, триазолами, пимозида, бепридила, алкалоидов спорыни (эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин) (конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма этих лекарственных препаратов и создать возможность серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений, в т.ч. аритмии, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания).
- Одновременный прием с препаратами/продуктами растительного происхождения, содержащими Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), поскольку при этом возможно снижение концентрации эфавиренза в плазме крови и снижение его клинического эффекта.

- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

- Пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных реакций со стороны психики.
- Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).
- Пациенты, имеющие судороги в анамнезе.
- Пациенты, получающие сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, вигабатрин.
- Одновременное применение с атазанавиром, дарунавиром.

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. Перед началом лечения эфавирензом женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность. Эфавиренз не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и нет других альтернативных методов лечения. Если женщина принимает эфавиренз во время первого триместра беременности или беременность наступает во время применения эфавиренза, она должна быть предупреждена о потенциальном вреде для плода.

Не проводилось адекватных и контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о применении эфавиренза в составе комбинированной антиретровирусной терапии (APBT) в первом триместре беременности. Не сообщалось о наличии специфических особенностей (увеличение частоты) пороков развития у новорожденных. Только несколько сообщений содержали информацию о случаях развития дефектов нервной

трубы, включая менингомиелоцеле. Большинство данных сообщений были ретроспективными, и причинно-следственная связь не была изучена.

Неизвестно, выделяется ли эфавиренз с грудным молоком. Поскольку доклинические исследования на животных показали, что эфавиренз может выделяться с грудным молоком, женщинам, принимающим эфавиренз в период лактации, кормление грудью не рекомендуется. При любых обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям весом более 40 кг рекомендуемая доза эфавиренза в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ), с ингибиторами протеазы ВИЧ (ИП) или без них, составляет 600 мг внутрь один раз в день.

Одновременный прием эфавиренза с пищей может привести к увеличению частоты побочных реакций, рекомендуется принимать эфавиренз натощак. Для улучшения переносимости побочных эффектов со стороны нервной системы первые 2-4 недели лечения, а также у пациентов, у которых эти эффекты сохраняются, рекомендуется принимать препарат перед сном.

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 на 50%, то есть до 300 мг* 1 раз в сутки (*- таблетки с низкой дозой эфавиренза в РФ не зарегистрированы). После прекращения терапии вориконазолом должна применяться первоначальная доза эфавиренза (600 мг).

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.

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

Печеночная недостаточность: пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) рекомендуется принимать обычную дозу эфавиренза, без коррекции, однако, они должны находиться под тщательным наблюдением для контроля возникновения дозозависимых побочных реакций, особенно со стороны нервной системы. Пациентам с печеночной недостаточностью средней степенью тяжести (класс В по Чайлд-Пью) не рекомендуется применение эфавиренза,

поскольку на данный момент времени недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) эфавиренз противопоказан.

Побочное действие

Побочные эффекты классифицируются по частоте развития:

очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\% \text{ и } < 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\% \text{ и } < 1\%$), редко ($\geq 0,01\% \text{ и } < 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

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

Со стороны психики: часто - патология сновидений, тревога, депрессия, бессонница; нечасто - склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, мания, паранойя, психоз, суицидальные мысли, суициdalная попытка; редко (связь возникновения данных эффектов с приемом эфавиренза не установлена) – бредовые состояния, невроз, завершенные самоубийства.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность.

Со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрительного восприятия.

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

Со стороны сосудов: нечасто – «приливы» крови к коже лица.

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

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

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

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - гинекомастия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - гипертриглицеридемия; нечасто - гиперхолестеринемия.

Лабораторные показатели: часто - повышение активности "печеночных" трансаминаэз: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), амилазы. В некоторых случаях наблюдалось

повышение содержания общего холестерина и липопротеинов высокой плотности на 10-20%.

Общие нарушения: часто - повышенная утомляемость.

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

Синдром восстановления иммунитета наблюдался у пациентов, принимающих комбинацию антиретровирусных препаратов, включая эфавиренз. В начале лечения усиление иммунного ответа вследствие терапии может приводить к воспалительной реакции на негативные или остаточные оппортунистические инфекции, нуждающиеся в дальнейшей оценке и лечении.

Автоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса), наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичной течение.

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

Дети и подростки: тип и частота нежелательных явлений у детей в целом сопоставимы с наблюдаемыми у взрослых пациентов, за исключением кожной сыпи, которая у детей встречается чаще (у 46% детей), чем у взрослых и более выражена (тяжелая кожная сыпь наблюдалась у 5,3% детей). С целью профилактики сыпи может быть целесообразным назначение блокаторов Н₁-гистаминовых рецепторов детям до начала терапии эфавирензом. Хотя симптомы со стороны нервной системы у маленьких детей трудно выявить, полагают, что такие симптомы у детей наблюдаются реже и обычно бывают легкими. У 3,5% пациентов наблюдались симптомы средней тяжести со стороны нервной системы, преимущественно головокружение. Ни у одного ребенка не наблюдалось тяжелых симптомов и не потребовалось отмена терапии из-за симптомов со стороны нервной системы.

Пациенты с сопутствующим гепатитом В и С. Среди пациентов, серопозитивных по гепатиту В и/или С, повышение активности АСТ более чем в 5 раз выше ВГН (верхней границы нормы) наблюдалось у 13% пациентов, принимавших эфавиренз, и у 7% пациентов из контрольной группы, а повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 20% и 7% пациентов соответственно. Среди пациентов с сочетанной инфекцией, 3% пациентов, принимавших эфавиренз, и 2% пациентов из контрольной группы прекратили терапию из-за нарушений функции печени.

Передозировка

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

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

Экстракт Гинго Билоба индуцирует изоферменты CYP3A4 или CYP2B6 и может привести к снижению концентрации в плазме эфавиренза.

Противопоказанная комбинированная терапия.

Противопоказано одновременное применение эфавиренза с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридилом, алкалоидами спорыни (эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин), поскольку

ингибиование их метаболизма эфавирензом может вызвать серьёзные, угрожающие жизни нежелательные явления.

Зверобой продырявленный: противопоказан одновременный приём эфавиренза и препаратов, содержащих зверобой, поскольку это может привести к снижению концентрации эфавиренза в плазме. Данный эффект обусловлен индукцией изофермента CYP3A4 и может привести к потере терапевтической эффективности и развитию резистентности. Если пациент уже принимает Зверобой, необходимо приостановить его прием, проверить уровень вирусной нагрузки и концентрацию эфавиренза. Концентрация эфавиренза при отмене Зверобоя может быть повышена и, возможно, потребуется коррекция дозы. Индуцирующий эффект Зверобоя может сохраняться в течение не менее 2-х недель после прекращения лечения.

Сопутствующие антиретровирусные препараты.

Ингибиторы протеазы.

Атазанавир: одновременное применение с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется. Если требуется одновременное применение атазанавира с ННИОТ, необходимо рассмотреть целесообразность увеличения дозы атазанавира до 400 мг и ритонавира до 200 мг, в комбинации с эфавирензом, с обеспечением тщательного клинического мониторинга.

Дарунавир: одновременное применение с дарунавиром/ритонавиром в дозе 800/100 мг возможно один раз в день, при этом достигается С_{min} дарунавира. Применение эфавиренза в сочетании с дарунавиром/ритонавиром в дозе 600/100 мг возможно два раза в день. Данная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Индинаавир: При назначении эфавиренза 600 мг один раз в сутки с индинавиром/ритонавиром 800/100 мг дважды в день AUC, С_{max} и С_{min} индинавира снижались примерно на 25, 17 и 50% соответственно. Геометрически среднее значение С_{min} для индинавира (0,33 мг/л) при приёме ритонавира с эфавирензом был выше, чем базовое значение С_{min} (0,15 мг/л), когда принимался один индинавир в дозе 800 мг каждые 8 часов. Хотя клиническая значимость снижения концентрации индинавира не установлена, наблюдавшееся фармакокинетическое взаимодействие должно приниматься во внимание при выборе режима терапии, включающего одновременно эфавиренз и индинавир. Коррекция дозы эфавиренза не требуется, если он назначается с индинавиром или с индинавиром/ритонавиром. См. также сведения по ритонавиру.

Лопинавир/ритонавир: при одновременном назначении с эфавирензом следует рассмотреть целесообразность увеличения доз лопинавира и ритонавира в мягких капсулах или в растворе для приема внутрь на 33% (по 4 капсулы/-6,5 мл 2 раза в сутки

вместо 3 капсул/5 мл 2 раза в сутки). Однако, следует соблюдать осторожность, поскольку такая коррекция дозы для некоторых пациентов может оказаться недостаточной. Доза лопинавира и ритонавира в таблетках должна быть увеличена до 500/120 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом 600 мг 1 раз в сутки. См. также информацию по ритонавиру.

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

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

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

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

Фосампренавир: хотя эфавиренз снижает C_{max}, C_{min} и AUC ампренавира приблизительно на 40%, эффект эфавиренза компенсируется фармакокинетическим усиленным эффектом ритонавира. Таким образом, если эфавиренз назначается в комбинации с фосампренавиром (700 мг два раза в сутки) и ритонавиром (100 мг два раза в сутки) специального подбора дозы не требуется. Кроме того, когда эфавиренз назначается в комбинации с фосампренавиром/ нелфинавиром, нет необходимости в коррекции дозы любого из этих препаратов. Лечение эфавирензом в комбинации с фосампренавиром/саквинавиром не рекомендуется, поскольку данная комбинация вызывает взаимное ослабление действия.

НИОТ: исследования взаимодействий эфавиренза и препаратов из группы НИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, зидовудином и тенофовира дизопроксилфумаратом. Клинически значимые значимые взаимодействия не предполагаются, поскольку метаболизм препаратов из группы НИОТ протекает путями, отличными от таковых для эфавиренза, и маловероятно, что они будут конкурировать за

одни и те же метаболизирующие ферменты и пути выведения. Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

ННИОТ: исследования по оценке применения эфавиренза в комбинации с другими ННИОТ не проводились. Поскольку, применение двух ННИОТ не обеспечивает преимущества с точки зрения эффективности и безопасности, одновременное применение эфавиренза и другого средства из группы ННИОТ не рекомендуется.

Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5. Маравирок. При одновременном применении с маравироком следует повысить дозу маравирока до 600 мг 2 раза в день.

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

Боцепревир / Эфавиренз (800 мг 3 раза в день/600 мг один раз в день). Концентрация боцепревира была снижена при одновременном применении с эфавирензом, однако это не имеет клинического значения.

Телапревир / Эфавиренз (1125 мг 2 раза в день или 750 мг каждые 8 часов/600 мг один раз в день). При совместном применении эфавиренза и телапревира, последний должен применяться в дозе 1125 мг каждые 8 часов.

Противомикробные препараты:

Кларитромицин: одновременный приём эфавиренза по 400 мг 1 раз в сутки с кларитромицином по 500 мг каждые 12 ч в течение 7 дней приводит к снижению AUC и С_{max} кларитромицина на 39 и 26% соответственно, тогда как AUC и С_{max} активного гидроксиметаболита кларитромицина увеличиваются на 34 и 49% соответственно. Клиническая значимость изменений концентрации кларитромицина в плазме крови не установлена. Вместо кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.

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

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

Рифампицин: уменьшает AUC эфавиренза на 26% и С_{max} на 20%. При назначении одновременно с рифампицином пациентам с массой тела 50 кг и более, может потребоваться увеличение дозы эфавиренза до 800 мг 1 раз в сутки, коррекции дозы рифампицина не требуется. гинкр

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

Противогрибковые препараты: итраконазол – поскольку нельзя выработать рекомендации по режиму дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых средств.

Кетоконазол и другие противогрибковые средства – производные имидазола: отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования. Если эфавиренз применяется одновременно с вориконазолом, доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза должна быть уменьшена на 50%, то есть до 300 мг* 1 раз в сутки (*- таблетки с низкой дозой эфавиренза в РФ не зарегистрированы). После прекращения терапии вориконазолом должна применяться первоначальная доза эфавиренза (600 мг).

При одновременном назначении флуконазола и эфавиренза какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечается. Одновременного применения эфавиренза с позаконазолом следует избегать, кроме случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск.

Противомалярийные. Атовахон/прогуанил. По возможности одновременного применения следует избегать.

Артеметер/люмефантрин – возможно снижение антималярийного эффекта вследствие снижения концентрации артеметера и люмефантрина при одновременном применении с эфавирензом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эфавиренза с артеметером и люмефантрином.

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

Антикоагулянты: эфавиренз может увеличивать или снижать плазменную концентрацию и эффект варфарина/acenokumarola. Возможна коррекция дозы варфарина/acenokumarola.

Противосудорожные средства: карbamазепин – отсутствуют данные, на основании которых можно разработать рекомендации по режиму дозирования. Следует рассмотреть возможность применения другого противосудорожного лекарственного средства. Рекомендуется проводить периодический мониторинг концентрации карbamазепина в

плазме крови. Если эфавиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами (*фенитоин*, *фенобарбитал* и другие противосудорожные лекарственные средства, являющиеся субстратами изоферментов CYP450) необходимо осуществлять периодический мониторинг концентраций противосудорожных препаратов в крови. *Вальпроевая кислота* – коррекции дозы эфавиренза не требуется. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков. *Вигабартин* с эфавирензом – коррекции дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.

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

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

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

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

Гормональные контрацептивы: после однократного приема этинилэстрадиола AUC под действием эфавиренза увеличивается на 37%, при этом достоверного изменения С_{max} этинилэстрадиола не отмечается. Клиническое значение этих эффектов неизвестно. Влияния разовой дозы этинилэстрадиола на С_{max} или AUC эфавиренза не наблюдается. Поскольку результаты возможного взаимодействия эфавиренза с пероральными контрацептивами полностью не изучено, в дополнение к ним следует применять методы барьерной контрацепции. *Депомедроксипрогестерон ацетат*. Из-за ограниченного

количества имеющейся информации, помимо гормональных контрацептивов должны использоваться надежные методы барьерной контрацепции.

Имплант: этоногестрел/эфавиренз – взаимодействие не изучалось, в дополнении к гормональным контрацептивам должен использоваться надежной метод барьерной контрацепции.

Метадон: эфавиренз снижает уровень С_{max} и AUC метадона на 45 и 52% соответственно. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы: аторвастатин, правастатин, симвастатин, розувастатин не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры эфавиренза, эфавиренз снижает их концентрации в плазме, что может потребовать коррекции доз аторвастатина, правастатина и симвастатина.

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

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

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

Взаимодействие с тестом на каннабиноиды: эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами. Отмечались ложноположительные результаты анализа мочи на каннабиноиды только при использовании анализа CEDIA DAU Multi-Level THC, который применяется для скрининга, но не при использовании других методов анализов на каннабиноиды, включая тесты, которые применяются для подтверждения положительных результатов.

Особые указания

Эфавиренз не применяют в качестве монотерапии (быстро развивается перекрестная устойчивость вируса) для лечения ВИЧ или в качестве единственного препарата, добавленного к безуспешному лечению. Лечение препаратом всегда следует начинать в комбинации с одним или несколькими антиретровирусными лекарственными препаратами, которых данный больной ранее не получал. При выборе новых антиретровирусных лекарственных средств для применения их в комбинации следует учитывать возможность перекрестной устойчивости вируса.

При назначении препаратов, которые следует принимать одновременно с эфавирензом, врач должен обратиться к соответствующим «Инструкциям по применению» по данным препаратам.

Одновременное применение эфавиренза с фиксированными комбинациями, содержащими эфавиренз, эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил фумарат не рекомендуется, если только не требуется коррекции дозы (например, при одновременном назначении с рифампицином).

Если эфавиренз применяется одновременно с вориконазолом, доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза должна быть уменьшена на 50%, то есть до 300 мг* 1 раз в сутки (*- таблетки с низкой дозой эфавиренза в РФ не зарегистрированы). После прекращения терапии вориконазолом должна применяться первоначальная доза эфавиренза (600 мг).

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.

Одновременное применение эфавиренза с экстрактами Гинго Билоба не рекомендуется.

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 появления резистентных к терапии вирусов.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как эфавиренз, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Применение эфавиренза не было должным образом изучено у пациентов с ВИЧ – инфекцией с числом лимфоцитов CD4<50 клеток/мм³, а так же после предшествующей неудачи терапии ингибиторами протеазы ВИЧ (ИП).

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

Кожная сыпь. Антигистаминные лекарственные препараты и/или глюкокортикоиды могут улучшить переносимость терапии и ускорить исчезновение сыпи. 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. Менее чем у 1% больных, получающих препарат, наблюдается тяжелая форма сыпи, сопровождающаяся волдырями, десквамацией эпителия или образованием язв. У больных с тяжелой сыпью, сопровождающейся образованием волдырей, десквамацией, вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, препарат необходимо отменить. Во избежание появления резидентных вирусов при отмене препарата следует также рассмотреть возможность отмены других антиретровирусных лекарственных препаратов. Применение эфавиренза не рекомендуется тем пациентам, у которых ранее развивались опасные для жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона), в том числе при применении других ННИОТ. Многоформная экссудативная эритема и синдром Стивенса-Джонсона встречались у 0,1% пациентов.

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

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

Судороги. Судороги наблюдались у пациентов, принимающих эфавиренз. Пациентам, которые получают сопутствующие противосудорожные средства, метаболизирующиеся печенью, такие как фенитоин, карbamазепин и фенобарбитал, следует периодически проводить определение концентраций этих препаратов в плазме крови. При совместном применении карbamазепина с эфавирензом было отмечено снижение концентрации карbamазепина. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, имеющим судороги в анамнезе.

Нежелательные явления со стороны печени. В пострегистрационный период наблюдения было получено небольшое число сообщений о развитии печеночной недостаточности у пациентов без указаний на заболевания печени в анамнезе, а также без других выявленных факторов риска. Указанные случаи характеризовались молниеносным течением, в ряде случаев потребовалась трансплантация печени или сообщалось о смерти пациента. В связи с этим, рекомендуется осуществлять мониторинг активности «печеночных» ферментов даже у пациентов без печеночной дисфункции в анамнезе или других факторов риска.

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

Синдром восстановления иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом после начала комбинированной антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которые могут привести к серьезным клиническим симптомам. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев начала терапии. Возможно развитие: цитомегаловирусного ретинита, генерализованной и/или локальной микобактериальной инфекции, пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*. Любая воспалительная реакция должны быть оценена и по мере необходимости назначено лечение.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичной течения.

Липодистрофия и метаболические нарушения. Комбинированная антиретровирусная терапия вызывала перераспределение подкожно-жировой клетчатки в организме (липодистрофии) у больных ВИЧ-инфекцией. Высокий риск липодистрофии были связаны с индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, а также с большей продолжительностью антиретровирусной терапии. Клиническое обследование должно включать физическую оценку признаков перераспределения жира, измерение содержания липидов в сыворотке крови и глюкозы в крови. В период лечения необходимо контролировать концентрацию холестерина в плазме крови. Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими проявлениями.

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

Особые группы пациентов.

Нарушение функции печени. Эфавиренз противопоказан пациентам с тяжелой (класс C по классификации Чайлд-Пью) и не рекомендуется пациентам с поражением печени средней степени тяжести (класс B по классификации Чайлд-Пью), поскольку на данный момент недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс A по классификации Чайлд-Пью) эфавиренз следует применять с осторожностью. Пациенты должны тщательно следить за дозозависимыми побочными реакциями, особенно со стороны нервной системы. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, принимающие комбинированную 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. В период лечения необходимо контролировать активность

«печеночных» ферментов у больных с известным или подозреваемым гепатитом В или С в анамнезе, а также у больных, получающих другие гепатотоксические препараты. У пациентов с ухудшением течения заболевания или в случае стойкого повышения активности сывороточных трансаминаз, более чем в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы, следует сопоставить преимущества продолжения лечения с риском значительного гепатотоксического действия. В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены антиретровирусной терапии. Имеются постмаркетинговые сообщения о развитии печеночной недостаточности у пациентов, у которых ранее не отмечалось нарушения функции печени. Необходимо проведение мониторинга активности «печеночных» ферментов у пациентов, в том числе без нарушения функции печени или других факторов риска.

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

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

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Эфавиренз может вызывать головокружение, нарушение концентрации внимания, и/или сонливость. В период лечения следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 600 мг.

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед

30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запечатанный алюминиевой фольгой, с навинчивающейся крышкой. Флакон вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

При расфасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

30 таблеток в банке полимерной для лекарственных средств, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или импортным амортизатором. 1 банка полимерная вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель /Фасовщик/Упаковщик:

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Подразделение III, 22-110, И.Д.А., Джидиметла, Хайдарабад - 500 055, Индия

Фасовщик/Упаковщик:

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Тел.: (495) 974-70-00; факс: (495) 974-11-10

e-mail: mail@makizpharma.ru

Адрес места производства:

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано
регистрационное удостоверение:**

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

«Хетеро Корпорейт» 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад-500 018,
Индия

Претензии потребителей направлять в адрес предприятия, производящего упаковку *.

Представитель фирмы

Назарова С. Б.



*При упаковке препарата компанией Хетеро Лабс Лимитед претензии потребителей направлять в адрес Представительства в России:

119421, г. Москва, Ленинский проспект, д. 111, секция Б, Оф. № 653
Тел./факс: (495) 212-27-00
e-mail: contact@heterodrugs.ru