

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

## ВИРАСЕПТ (VIRACEPT®)

(информация для специалистов)

### Регистрационный номер:

П N 014816/01 (таблетки, покрытые оболочкой)

П N 012648/02 (порошок для приема внутрь)

**Торговое название препарата ВИРАСЕПТ (VIRACEPT®)**

**Международное непатентованное название: нелфинавир (Nelfinavir)**

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой Порошок для приёма внутрь

### Состав и формы выпуска

*Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:* нелфинавир 250 мг  
(в виде нелфинавира мезилата 292.25 мг)

*Вспомогательные вещества:* кальция силикат, кросповидон, магния стеарат, индигокармин Е132, гипромеллоза

*Оболочка:* Опадрай Ys-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин)

Описание. Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, голубого (синего) цвета, мраморные; на одной стороне таблетки маркировка «тгасер1;», на другой стороне - «250 mg».

*Один грамм порошка для приема внутрь содержит:* нелфинавир 50 мг  
(в виде нелфинавира мезилата 58.5 мг)

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, мальтодекстрин, калия фосфат двузамещенный, кросповидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) бmPas, аспартам, сахарозы пальмитат, натуральный и искусственный ароматизатор.

Описание. Порошок от почти белого до светло-коричневого цвета.

### Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство [J05AE04]

## Фармакологические свойства

### Противовирусный препарат, ингибитор протеазы ВИЧ-1

Протеаза вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ, способного к инфицированию. Расщепление этих вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса. Нелфинавир связывается с активным участком протеазы ВИЧ и препятствует расщеплению полипротеинов, что приводит к образованию незрелых вирусных частиц, неспособных к инфицированию других клеток.

#### *Противовирусная активность in vitro*

Противовирусная активность нелфинавира *in vitro* была продемонстрирована в условиях острой и хронической ВИЧ-инфекции в лимфобластах, лимфоцитах периферической крови, моноцитах и макрофагах. Нелфинавир активен в отношении широкого спектра лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, штамма ROD. 95% эффективная концентрация ( $EC_{95}$ ) нелфинавира колеблется от 7 до 111 нМ (в среднем, 58 нМ). Нелфинавир оказывает аддитивный и синергический эффект в отношении ВИЧ как компонент двойных и тройных комбинированных режимов терапии, в которые входят ингибиторы обратной транскриптазы зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), диданозин (ddl), зальцитабин (ddC) и ставудин (d4T), без усиления цитотоксичности последних.

#### *Эффективность*

Терапия нелфинавиром в комбинации с другими противоретровирусными препаратами продолжительностью не менее 1 года продемонстрировала стойкое снижение уровня РНК ВИЧ-1 в плазме и увеличение числа CD4 клеток как у ранее не леченных, так и у ранее леченных ВИЧ-1-инфицированных пациентов.

Терапия нелфинавиром в комбинации с зидовудином и у ВИЧ-1-сероположительных пациентов, ранее не получавших противоретровирусные препараты со средним исходным числом CD4 клеток 288 в 1 мкл, и средней исходной концентрации РНК ВИЧ в плазме - 5.21 log<sub>10</sub> копий/мл (160394 копий/мл) приводила к снижению уровня РНК ВИЧ в плазме (по методу ПЦР) до 2.33 log<sub>10</sub>, росту среднего числа CD4 клеток, увеличению процента больных (75%) со стойким снижением концентрации РНК ВИЧ в плазме ниже предела определения (< 400 копий/мл).

Не выявлено различий в фармакодинамических эффектах в зависимости от суточной дозы препарата. Среднее число CD4 клеток, процент больных с концентрацией РНК ВИЧ в плазме < 400 копий/мл практически не отличались у пациентов получавших Вирасепт в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и 750 мг 3 раза в сутки.

## *Возможность формирования резистентности и перекрестной резистентности*

In vitro были получены изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к нелфинавиру. Генотипирование варианта вируса, чувствительность которого была снижена в 9 раз, показало уникальное замещение аспартовой кислоты (D) на аспарагин (N) в протеазе ВИЧ у аминокислотного остатка 30 (D30N). В соответствии с результатами in vitro, доминирующим изменением генов протеазы ВИЧ в клинических изолятах вируса было замещение D30N, которое у ряда больных сохранялось до 44-й недели терапии. Мутации, описанные для других ингибиторов протеазы, либо не наблюдались никогда (G48V, V82F/T, I84V), либо наблюдались очень редко (L90M). Анализ аминокислотной последовательности генов протеазы, полученных от больных, взятых методом случайной выборки и в течение периода до 16 недель получавших либо монотерапию нелфинавиром, либо нелфинавир в комбинации с зидовудином и ламивудином, показал достоверное по сравнению с монотерапией уменьшение генотипической резистентности к нелфинавиру в том случае, если он назначался в комбинации с зидовудином и ламивудином (56% и 12%, соответственно).

Перекрестная резистентность между нелфинавиром и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку эти препараты действуют на разные ферменты-мишени. Изоляты ВИЧ с высокой степенью устойчивости к зидовудину, ламивудину, невирапину и пиридиону остаются полностью чувствительными к нелфинавиру. In vitro чувствительность шести клинических изолятов вируса, содержащих замещение в положении D30N, к саквинавиру, ритонавиру, индинавиру и ампренавиру не изменялась. У больных, получавших нелфинавир около 1 года и после этого переведенных на другие ингибиторы протеазы, отмечался стойкий ответ на новый вид терапии.

## **Фармакокинетика**

Не выявлено различий фармакокинетики нелфинавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных больных.

### *Всасывание*

После однократного или многократного перорального приема 500-750 нелфинавира во время еды максимальные концентрации препарата в плазме достигались, как правило, через 2-4 часа. После многократного приема 750 мг каждые 8 часов в течение 28 дней (достижение равновесной концентрации - C<sub>ss</sub>) максимальные концентрации в плазме составляли 3-4 мкг/мл, а минимальные (в конце междозового интервала) - 1-3 мкг/мл. После однократного приема разных доз концентрации нелфинавира в плазме возрастали быстрее, чем соответствующие дозы. Абсорбция - 78%.

Фармакокинетические показатели нелфинавира при приеме 2 и 3 раза в сутки одинаковы. При использовании обоих режимов дозирования минимальные концентрации препарата не менее, чем в 20 раз превышают средние IC<sub>95</sub> на протяжении всего интервала дозирования. Клиническая значимость переноса показателей активности препарата, полученных in vitro, на клинические исходы терапии, не установлена.

### *Влияние пищи на всасывание после приема внутрь*

При приеме препарата во время еды его максимальные концентрации в плазме и площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) в 2-3 раза выше, чем после приема натощак и не зависят от содержания жира в пище.

### *Распределение*

Объем распределения 2-7 л/кг, превышает общий объем воды в организме, что свидетельствует о том что препарат хорошо проникает в ткани организма. После однократного применения, его концентрация в головном мозге ниже, чем в других тканях, однако превышает 95% эффективную противовирусную концентрацию (EC<sub>95</sub>) in vitro. В сыворотке нелфинавир в большой степени (>98%) связывается с белками.

### *Метаболизм*

Метаболизируется в печени под влиянием изоферментов цитохрома P450, в том числе CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6, путем окисления с образованием основного активного и нескольких других метаболитов. Плазменные концентрации активного метаболита составляют около 25% от суммарной плазменной концентрации

нелфинавира и его производных. После однократного перорального приема 750 мг <sup>14</sup>C- нелфинавира неизменный нелфинавир составлял 82-86% радиоактивности в плазме. Основной оксиметаболит in vitro обладает такой же противовирусной активностью, как и исходный препарат.

### *Выведение*

Клиренс после однократного и повторного приема внутрь составляет, соответственно, 24-33 л/час и 26-61 л/час. Период полувыведения терминальной фазы в плазме, как правило, равнялся 3.5-5 часам. 87% Выводится с каловыми массами в неизменном виде, почками - 1-2 % в неизменном виде.

### **Фармакокинетика в особых клинических группах**

У детей в возрасте от 2 до 13 лет клиренс нелфинавира после приема внутрь примерно в 2-3 раза выше, чем у взрослых. Назначение нелфинавира в виде порошка для приема внутрь или таблеток в дозах около 25-30 мг/кг 3 раза в сутки во время еды позволяет достичь равновесных концентраций в плазме, аналогичных таковым у взрослых больных, получающих по 750 мг три раза в сутки.

При поражении печени (классы А - С по Чайлд-Туркотту) AUC нелфинавира возрастает на 49-69%. Конкретные рекомендации по дозированию нелфинавира не представлены.

### **Показания**

Комбинированная терапия ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей старше 2 лет, вместе с другими противоретровирусными препаратами.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к Вирасепту или любому наполнителю, входящему в состав препарата.

Одновременный прием препаратов с узким «терапевтическим индексом», являющихся субстратами системы цитохрома P450 (CYP) 3A (CYP3A4) (например, терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, амиодароном, хинидином, триазоламом, мидазоламом и производными спорыньи); индуктором CYP3A рифампином.

С осторожностью - гемофилия, печеночная недостаточность, детский возраст до 2 лет, беременность, период лактации.

## Способ применения и дозы

Таблетки и порошок нелфинавира следует принимать во время еды. *Взрослые и дети старше 13 лет:* по 750 мг (три таблетки по 250 мг) три раза в сутки или по 1250 мг (5 таблеток по 250 мг) 2 раза в сутки, внутрь.

*Дети от 2 до 13 лет:* по 25-30 мг/кг массы тела три раза в сутки. Детям, которые не могут глотать таблетки, нелфинавир можно назначать в виде порошка для приема внутрь. Рекомендованное для детей число таблеток или количество порошка нелфинавира для приема три раза в сутки таково:

Масса тела, кг	Число таблеток	Число мерных ложек* на 1 г порошка	Число чайных ложек без верха
7.5 - < 8.5	-	4	1
8.5 - < 10.5	-	5	1 >4
10.5 - < 12	-	6	1 /
12 - < 14	-	7	1 %
14 - < 16	-	8	2
16 - < 18	-	9	2 /
18 < 23	2	10	2 /
> 23	3	15	3 %

Порошок можно смешивать с водой, молоком, смесями для искусственного вскармливания, в том числе соевыми, соевым молоком, пудингом и т.д. Порошок нелфинавира, смешанный с этими продуктами, рекомендуется использовать не позже, чем через 6 часов. Не рекомендуется смешивать порошок нелфинавира с кислыми средами (апельсиновый или яблочный сок, яблочный соус), поскольку в

результате он приобретает горький вкус. Добавлять воду во флаконы с порошком нелфинавира нельзя.

#### *Нарушение функции печени и почек*

В настоящее время данных по этим категориям больных нет, поэтому специальных рекомендаций по дозированию дать не представляется возможным.

#### **Побочные действия**

Безопасность нелфинавира оценивалась у больных, получавших препарат в виде монотерапии или в сочетании с нуклеозидными аналогами. Большинство из наблюдавшихся нежелательных явлений были выражены слабо. Самым частым побочным действием при использовании нелфинавира в рекомендованных дозах была диарея.

С частотой > 2% отмечались следующие нежелательные явления (возможно или вероятно связанные с приемом нелфинавира или при невозможности оценки причинной связи с препаратом):

*Кожа и придатки:* сыпь.

*Желудочно-кишечные нарушения:* метеоризм, тошнота.

*Лабораторные изменения:* уменьшение числа нейтрофилов, повышение активности креатинкиназы, и АЛТ/АСТ.

Редко отмечались следующие побочные реакции: реакции гиперчувствительности, включая бронхоспазм, умеренно или сильно выраженную сыпь, лихорадку и отеки; рвота, панкреатит, повышение активности амилазы, гепатит.

У некоторых больных комбинированная противоретровирусная терапия с применением ингибиторов протеазы может сопровождаться перераспределением жира, в том числе уменьшением количества периферической жировой клетчатки и увеличением депо висцерального жира, гипертрофией молочных желез и отложением жира по задней поверхности шеи («горбик»). Применение ингибиторов протеазы может сопровождаться также нарушениями обмена веществ в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и гипергликемии, а также усилением спонтанных кровотечений у больных гемофилией.

#### **Передозировка**

Данные об острой передозировке нелфинавира у человека ограничены. Специфического антидота при передозировке нелфинавира нет. По показаниям, невсосавшийся препарат удаляют, вызывая рвоту или промывают желудок. Целесообразно также назначение активированного угля. Поскольку нелфинавир в высокой степени связывается с белками, диализ не эффективен.

#### **Особые указания**

Нелфинавир метаболизируется и выводится, в основном, печенью. Необходимо соблюдать осторожность при его назначении больным с нарушением

функции печени. С мочой выводится лишь 1-2% дозы нелфинавира, следовательно, нарушение функции почек вряд ли повлияет на концентрации нелфинавира в плазме.

Безопасность и эффективность нелфинавира у детей младше 2 лет не установлены. Нелфинавир следует назначать детям младше 2 лет только в том случае, если вероятные преимущества терапии явно превышают возможный риск.

Имеются сообщения об увеличении частоты кровотечений, в том числе спонтанных подкожных гематом и гемартрозов у больных гемофилией, получающих ингибиторы протеазы. Некоторым больным приходилось назначать фактор VIII. Более, чем в половине описанных случаев лечение ингибитором протеазы продолжали или вначале прерывали, а затем возобновляли. Предполагается наличие причинной связи между применением ингибиторами протеазы и данным типом побочных реакций, хотя ее механизм неясен. Следовательно, больных гемофилией необходимо предупреждать о возможном повышении риска кровотечений.

У больных, получающих ингибиторы протеазы, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, гипергликемии и ухудшения компенсации уже имеющегося сахарного диабета. У некоторых пациентов гипергликемия была очень высокой, в ряде случаев ей сопутствовал кетоацидоз. У многих из этих больных имели место сопутствующие состояния и заболевания, требовавшие применения препаратов, которые также могли способствовать развитию сахарного диабета или гипергликемии. Причинная связь между применением ингибиторов протеазы и развитием гипергликемии и диабета не установлена.

Комбинированной противоретровирусной терапии, включая схемы, содержащие ингибитор протеазы, у некоторых больных сопутствует перераспределение жировой клетчатки. Применение ингибиторов протеазы сопряжено также с развитием таких метаболических нарушений, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность и гипергликемия. При физикальном осмотре больных следует обращать внимание на признаки перераспределения жировой клетчатки (см. «Побочные действия»). Необходимо помнить об определении липидов сыворотки и глюкозы крови. Механизм развития этих нежелательных явлений и их отдаленные последствия, в том числе повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, пока неясны.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении нелфинавира одновременно с индукторами, ингибиторами или субстратами изофермента CYP3A4 системы цитохрома; при этом может потребоваться коррекция дозы препаратов.

Нелфинавир нельзя назначать вместе с рифампицином. Рифампицин снижает AUC нелфинавира на 82% (см. «Взаимодействия»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) могут взаимодействовать с ингибиторами протеазы и увеличивать риск миопатии, в том числе, рабдомиолиза. Одновременное использование ингибиторов протеазы и ловастатина или симвастатина не рекомендуется. Другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы также могут взаимодействовать с ингибиторами протеазы и должны применяться с осторожностью (см. «Взаимодействия»).

Особую осторожность необходимо соблюдать при назначении силденафила больным, получающим ингибиторы протеазы, в том числе, нелфинавир. Одновременное применение ингибитора протеазы и силденафила может значительно увеличить концентрации последнего и привести к усилению его побочных действий, в том числе, артериальной гипотонии, нарушений зрения и приапизма (см. «Взаимодействия»).

### ***Беременность и лактация***

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах, в которых животные получали дозы, обеспечивавшие такую же системную экспозицию к препарату, как используемые в клинике, никаких нежелательных явлений, связанных с препаратом, не наблюдалось. Клинический опыт применения у беременных женщин отсутствует. До появления дополнительных данных нелфинавир следует назначать при беременности только в исключительных случаях.

Данные по экскреции нелфинавира с женским молоком отсутствуют. Исследования на лактирующих крысах показали, что нелфинавир попадает в грудное молоко. Женщинам рекомендуется прекратить кормление грудью, если они получают нелфинавир.

### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Нелфинавир метаболизируется частично системой CYP3A. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении индукторов CYP3A или потенциально токсичных препаратов, которые сами метаболизируются с помощью CYP3A. По данным, полученным *in vitro*, в терапевтических концентрациях нелфинавир вряд ли подавляет активность других изоферментов цитохрома P450.

### ***Другие противоретровирусные препараты***

*Нуклеозидные аналоги - ингибиторы обратной транскриптазы.* Клинически значимых взаимодействий между нелфинавиром и нуклеозидными аналогами (особенно зидовудином + ламивудином, ставудином и ставудином + диданозином) не наблюдалось. Поскольку диданозин в виде таблеток с буфером рекомендуется принимать на пустой желудок, нелфинавир следует принимать во время еды через 1 час после диданозина или более, чем за 2 часа до приема диданозина.

*Не-нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.* Безопасность и эффективность нижеперечисленных комбинаций препаратов не установлены.

*Ифавиренц.* Комбинация с ифавиренцем увеличивает AUC нелфинавира на 20%, при этом AUC ифавиренца не изменяется. Коррекция дозы при их одновременном приеме не требуется.

*Делавирдин.* Одновременное назначение приводило к увеличению AUC нелфинавира на 107% и уменьшению AUC делавирдина на 31%.

*Невирапин.* Клинически значимого взаимодействия между нелфинавиром и невирапином при их одновременном приеме не отмечается, коррекция дозы не требуется.



Другие ингибиторы протеазы. Безопасность и эффективность перечисленных ниже комбинаций препаратов не установлены. Результаты, представленные для ритонавира, индинавира и саквинавира, получены в исследованиях по взаимодействию при однократном приеме.

*Ритонавир.* Одновременный прием приводит к увеличению AUC нелфинавира на 152% и весьма незначительному изменению AUC ритонавира.

*Индинавир.* Одновременный прием приводил к увеличению AUC нелфинавира на 83%, AUC индинавира - на 51%.

*Саквинавир в мягких желатиновых капсулах.* Одновременный прием приводил к увеличению AUC нелфинавира на 18%, AUC саквинавира - в 4 раза.

*Ампренавир.* Одновременный прием приводил к небольшому увеличению AUC нелфинавира и ампренавира и повышению  $C_{\text{мин}}$  ампренавира на 189%. Коррекции дозы этих препаратов не требуется.

### **Индукторы ферментов метаболизма**

Рифампцин уменьшает AUC нелфинавира на 82%. Другие мощные индукторы CYP3A (например, фенобарбитал, карбамазепин, препараты, содержащие растение *Hypericum perforatum*) также могут уменьшить концентрации нелфинавира в плазме. Если больному, принимающему нелфинавир, необходимо лечение вышеназванными препаратами, врач должен искать им альтернативу. Одновременное назначение нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки и рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки приводит к уменьшению AUC нелфинавира на 32% и к увеличению AUC рифабутина на 207%. Одновременное назначение нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки и рифабутина в вдвое меньшей дозе - 150 мг 1 раз в сутки - приводит к уменьшению AUC нелфинавира на 32% и к увеличению AUC рифабутина на 83%. При одновременном приеме нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки и рифабутина, дозу последнего нужно уменьшить до 150 мг 1 раз в сутки (см. «Особые указания»).

Одновременный прием нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и фенитоина в дозе 300 мг 1 раз в сутки не изменял концентрации нелфинавира в плазме. Однако, AUC фенитоина и концентрации свободного фенитоина при этом снижались на 29% и 28%, соответственно. При одновременном приеме коррекции дозы нелфинавира не требуется, однако необходимо мониторировать концентрации фенитоина.

### **Ингибиторы ферментов метаболизма**

Одновременное назначение нелфинавира и сильного ингибитора CYP3A, кетоконазола, сопровождалось увеличением AUC нелфинавира на 35%. Это изменение не считается клинически значимым, поэтому коррекция дозы при одновременном назначении этих препаратов не требуется. С учетом метаболических особенностей, ожидать клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими специфическими ингибиторами CYP3A (флюконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином) не приходится, однако исключить такую возможность нельзя (см. «Особые указания»).

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.* При одновременном приеме нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и симвастатина в дозе 20 мг 1 раз в сутки AUC

симвастатина увеличивалась на 506%. При одновременном приеме нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки AUC аторвастатина увеличивалась на 74%. Хотя прием вместе с ловастатином специально не изучался, ожидается, что ловастатин может так же взаимодействовать с нелфинавиром, как и симвастатин. Во избежание возможных токсических явлений, нелфинавир не следует назначать одновременно с симвастатином или ловастатином. Одновременный прием аторвастатина следует начинать с осторожностью, с наименьшей дозы (см. «Особые указания»).

*Метадон.* Одновременный прием нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и метадона в дозах  $80 \pm 21$  мг один раз в сутки ВИЧ-инфицированными пациентами, участвовавшими в метадоновой программе, снижал AUC метадона на 47%, при этом ни у одного из пациентов в этом исследовании синдром отмены не развивался. Однако, из-за фармакокинетических изменений следует ожидать, что у некоторых пациентов, одновременно получающих эти препараты, могут появиться симптомы отмены, что потребует увеличения дозы метадона.

### ***Другие возможные взаимодействия***

Нелфинавир повышает концентрации терфенадина в плазме, следовательно, их не следует назначать одновременно во избежание тяжелых или угрожающих жизни аритмий. Поскольку вероятны аналогичные взаимодействия с астемизолом и цизапридом, нелфинавир не следует назначать одновременно и с этими препаратами. Хотя специальных исследований на эту тему не проводилось, средства с выраженным седативным действием, метаболизирующиеся СYP3A, например, триазолам или мидазолам, также не следует применять вместе с нелфинавиром, поскольку их седативный эффект может удлиниться.

Нелфинавир может увеличивать плазменные концентрации других веществ, являющихся субстратами для СYP3A (например, блокаторов кальциевых каналов, силденафила, иммунодепрессантов, включая такролимус и циклоспорин), следовательно, в таких случаях больных нужно тщательно наблюдать на предмет выявления признаков токсичности этих препаратов (см. «Особые указания»).

*Азитромицин.* Одновременный прием нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и однократный прием 1200 мг азитромицина приводил к небольшому уменьшению AUC нелфинавира и увеличению AUC азитромицина на 113%. Коррекция дозы нелфинавира или азитромицина не рекомендуется. Однако, при одновременном приеме этих препаратов необходимо тщательно наблюдать больных на предмет известных побочных действий азитромицина, таких как увеличение активности печеночных ферментов и нарушения слуха.

*Оральные контрацептивы.* Одновременный прием нелфинавира по 750 мг три раза в сутки и комбинированного орального контрацептива, содержавшего 0.4 мг норэтиндрона и 35 мкг 17-а-этинилэстрадиола, на протяжении 7 дней сопровождалось снижением AUC этинилэстрадиола на 47%, а AUC норэтиндрона - на 18%. Следует рассмотреть вопрос о применении других мер контрацепции.

## **Формы выпуска и упаковка**

По 270 или 300 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль вскрытия. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 144 г препарата во флаконы из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль вскрытия. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению и мерной ложкой помещают в картонную пачку.

## **Срок годности**

Таблетки, покрытые оболочкой                    3 года

Порошок для приема внутрь                    2 года

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **Производитель**

Таблетки, покрытые оболочкой

"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Швейцария

"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", произведено "Рош Фарма С.А.", Испания

Порошок для приёма внутрь

"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Швейцария

*Юридический адрес производителя:*

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария  
F.Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош Фарма С.А., Северо Очоа 13, 28914 Леганес (Мадрид), Испания Roche Farma S.A., Severo Ochoa 13, 28914 Leganes (Madrid), Spain

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве: 125445, ул. Смольная, д. 24Д тел: 258 27 77, факс: 258 27 97*