

100
1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

STOCRIN^{®†}
(efavirenz, MSD)

[†] Запазена марка на Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Кратка характеристика на продукта1. Търговско име на лекарствения продукт

STOCRIN® 100 mg твърди капсули.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 32922/02.05.06	
695/25.04.06	<i>[Signature]</i>

2. Количествен и качествен състав

STOCRIN® 100 mg съдържа efavirenz 100 mg като активна съставка.

За неактивни съставки виж раздел 6.1

3. Лекарствена форма

Твърди капсули

Твърдите капсули STOCRIN® 100 mg са бели, отпечатани с "3807".

4. Клинични данни4.1. Показания

STOCRIN® е показан за включване в комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 години и по-големи, заразени с HIV-1.

STOCRIN® не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/кубичен милиметър, или след неуспешно лечение с протеазен инхибитор ПИ (PI).

Въпреки, че не е доказано наличие на кръстосана резистентност на efavirenz с ПИ (PI), наличните до момента данни за ефикасността на комбинирана терапия, включваща ПИ (PI) след непостигнат ефект на терапевтичен режим, съдържащ STOCRIN®, не са достатъчни.

За повече клинични и фармакодинамични данни вижте раздел 5.1.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Комбинирана антиретровирусна терапия: STOCRIN® трябва да бъде даван в комбинация с други антиретровирусни медикаменти (виж раздел 4.5).

Препоръчва се STOCRIN® да се приема на празен стомах. Повишените концентрации на efavirenz, получени след прилагането на STOCRIN® заедно с храна могат да доведат до увеличаване честота на нежеланите лекарствени реакции (виж раздели 4.4 и 5.2)

С оглед да се подобри поносимостта на нежеланите ефекти, свързани с нервната система, препоръчва се взимане на лекарството преди сън (виж раздел 4.5)



Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Възрастни: Препоръчителната доза на STOCRIN® в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ(NRTI)) с или без ПИ (PI) (Виж раздел 4.5) е 600 mg веднъж дневно през устата.

Юноши и деца (от 3 до 17-годишна възраст): Препоръчителната доза на STOCRIN® в комбинация с ПИ (PI) и/или НИОТ (NRTI) за пациенти на възраст от 3 до 17 години е представена в таблица 1. Капсулите STOCRIN® трябва да се дават само на деца, които със сигурност могат да преглъщат капсули. STOCRIN® не е проучван при деца под 3-годишна възраст или с телесно тегло под 13 кг.

Таблица 1

Педиатричната доза се приема веднъж на ден.

Телесно тегло (кг)	Доза на STOCRIN (mg)
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400
≥ 40	600

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката на efavirenz не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1% от efavirenz се екскретира непроменен в урината, така че увредата на бъбреците от елиминирането на efavirenz би трябвало да е минимална (виж раздел 4.4).

Чернодробно заболяване: Пациенти с леко до умерено тежко чернодробно заболяване биха могли да се лекуват с нормално препоръчаната за тях доза efavirenz. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, по-специално симптоми от страна на нервната система (виж раздели 4.3 и 4.4).

4.3. Противопоказания

STOCRIN® е противопоказан при пациенти с клинично значима свръхчувствителност към някоя от съставките му.

Efavirenz не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно заболяване (Степен С по Child Pugh) (виж раздел 5.2).

Efavirenz не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като efavirenz се конкурира с тях за CYP3A4 и може да повлияе на метаболизма им и да създаде опасност от сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции.



(например сърдечни аритмии, трайно седирание или потискане на дишането) (виж раздел 4.5).

Докато се приема efavirenz, не трябва да се взимат билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване плазмената концентрация и понижаване клиничната ефективност на efavirenz. (виж раздел 4.5).

STOCRIN® не трябва да се прилага едновременно с voriconazole, тъй като efavirenz значително намалява плазмената концентрация на voriconazole, докато voriconazole също така значително увеличава плазмената концентрация на efavirenz (виж раздел 4.5)

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Efavirenz не бива да се използва като монотерапия за лечение на HIV, нито да се добавя като единствен нов препарат към неефективна терапевтична схема. Както при всички други ННИОТ (NNRTIs) бързо се появява резистентен вирус, когато efavirenz-се приема като монотерапия. При избора на нови антиретровирусни препарати, които да се използват заедно с efavirenz трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност. (Виж раздел 5.1).

При едновременно предписване на други лекарства заедно със STOCRIN®, лекарите трябва да се съобразяват със съответната лекарствена информация на производителя за всеки медикамент.

Пациентите трябва да бъдат съветвани, че настоящата антиретровирусна терапия, включваща efavirenz, не е с доказан ефект за предотвратяване на риска от предаване на HIV на други индивиди при сексуален контакт или кръвна контаминация. Трябва да се продължи прилагането на съответните предпазни мерки.

Ако някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Противовирусните лекарствени продукти трябва да се възобновят при отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинната монотерапия и последователното въвеждане на антиретровирусните препарати не е препоръчително поради повишения риск от селекция на резистентни вируси.

Кожен обрив: По време на клиничните изпитания с efavirenz има описани случаи на леко до умерено изразени кожни обриви, които обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Подходящи антихистаминови или глюкокортикоидни препарати могат да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежки обриви свързани с образуване на мехури, влажни ерозии или улцерации са наблюдавани при по-малко от 1% от болните, лекувани с efavirenz. Честотата на мултиформения еритем или синдрома на Стивънс-Джонсън беше приблизително 0.1%. Лечението с efavirenz трябва да се прекрати при болни, при които се развива тежък обрив с везикулация, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет.



лечението с efavirenz се спре, трябва да се обмисли прекъсване и на терапията с другите антиретровирусни препарати, за да се избегне поява на резистентни вируси (Виж раздел 4.8).

Кожен обрив бе съобщен при 26 от 57 (46 %) от лекуваните със efavirenz деца по време на 48-седмичен период, като при три той е бил тежък. При децата може да се обмисли профилактика с антихистаминови препарати преди започване на лечението с efavirenz.

Пациенти, които спират лечението с други ННИОТ (NNRTIs), поради поява на кожен обрив, вероятно са с висок риск от развитие на обрив по време на лечението с efavirenz.

Психиатрични симптоми: Докладвани са психиатрични нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с efavirenz. Пациенти с предшестваща анамнеза за психични разстройства показват повишен риск от тези сериозни психиатрични нежелани реакции. В частност, тежка депресия бе докладвана по-често при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийства, делуции и психотично поведение. Пациентите трябва да бъдат съветвани, ако се оплакват от симптоми, като тежка депресия, психоза или суицидни намерения, незабавно да се консултират с лекуващия лекар за оценка на вероятността тези симптоми да са свързани с използването на efavirenz, и ако е така, да се прецени дали рискът от продължаване на терапията надхвърля ползата от нея (виж раздел 4.8).

Симптоми от страна на нервната система: Симптоми, включващи (без да се ограничават до изброените) замаяност, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и кошмарни сънища, са били често докладвани като нежелани реакции при пациенти, получаващи efavirenz в доза 600 mg дневно при клиничните изпитвания (виж раздел 4.8). Симптомите от страна на нервната система обикновено започват по време на първия или втория ден от началото на лечението и преминават обичайно след първите две до четири седмици на терапията. Пациентите трябва да бъдат информирани, че в случай на настъпване на тези чести симптоми, вероятно е те да се подобрят при продължаване на лечението и не предсказват последващо начало на някои от по-редките психиатрични симптоми.

Гърчове: рядко са наблюдавани конвулсии при пациенти, получаващи efavirenz, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизирани предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. При проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на carbamazepine спадат, когато carbamazepine се прилага едновременно с efavirenz (виж Раздел 4.5). Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци

Ефект на храната: прилагането на STOCRIN® с храна може да увеличи експозицията на efavirenz (виж раздел 5.2) и може да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции. Този ефект може да бъде по-силно изразен при филм таблетките, отколкото при твърдите капсули. Препоръчва се STOCRIN® да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане.



Синдром на имуно реактивиране: при HIV инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ (CART)), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление на ретината предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

Липодистрофия и метаболитни нарушения: комбинираната антиретровирусна терапия е била асоциирана с преразпределение на мазнините в тялото (липодистрофия), при пациенти с HIV. Дългосрочните последици от тези събития понастоящем не са известни. Данните относно механизма са непълни. Предложена е хипотеза за връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори ПИ (PI) и липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза НИОТ (NRTI). По-висок риск от липодистрофия е асоцииран както с индивидуални фактори, като по-напреднала възраст, така и с фактори от страна на лекарствените продукти, като по-продължителна антиретровирусна терапия и свързаните с нея метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физикалните признаци на преразпределение на мазнините в тялото. Трябва да се има предвид измерването на серумните липиди и кръвната глюкоза на гладно. Нарушенията в липидния метаболизъм следва да са третирант според както е подходящо от клинична гледна точка (виж раздел 4.8).

Лактоза: Този лекарствен продукт съдържа 342 mg лактоза във всяка доза от 600 mg дневно. Такова количество не би могло да провокира изявата на симптоми на лактозна непоносимост

Капсулите Efavirenz са неподходящи за хора с редките наследствени заболявания галактоземия или глюкозен/галактозен малабсорбционен синдром. Хората с такива заболявания могат да приемат оралния разтвор Efavirenz, който не съдържа лактоза.

Специални популации:

Чернодробно заболяване: Поради значителния метаболизъм на efavirenz по пътя на цитохром P450-системата и ограниченият опит при болни с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при даването на efavirenz на пациенти с леко до умерено тежко чернодробно заболяване. Пациентите трябва да бъдат мониторирано внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено от страна на нервната система. Трябва да се провеждат периодично лабораторни изследвания за оценка на чернодробната им функция (виж раздел 4.2).

Безопасността и ефективността на efavirenz не са установени при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. Efavirenz е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно заболяване (виж раздел 4.3). При пациенти с хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни



лекарствени реакции. Пациенти с предшестващи нарушения на чернодробната функция, включително хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторирани според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансминази 5 или повече пъти над горна граница на нормата, трябва да се преоцени ползата от продължаване на терапията с efavirenz спрямо потенциалния риск от значително токсично чернодробно увреждане. При такива пациенти, трябва да се обмисли временно прекъсване или спиране на терапията (виж раздел 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва мониториране на чернодробните ензими. В случаи на едновременна противовирусна терапия за хепатит В или С, моля също вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречна недостатъчност: фармакокинетиката на efavirenz не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1% от efavirenz се екскретира непроменен в урината, така че увредата на бъбреците от елиминирането на efavirenz би трябвало да е минимална (виж раздел 4.2). Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при тази популация се препоръчва стриктно мониториране на безопасността на препарата.

Възрастни: наблюдаваният брой на хората в напреднала и старческа възраст, включени в клиничните изпитания не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите.

Деца: efavirenz не е проучван при деца под 3-годишна възраст или с телесно тегло под 13 кг.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Efavirenz е индуктор на CYP3A4 и инхибитор на някои CYP изоензими, включващи CYP3A4 (виж раздел 5.2). При едновременно приложение с efavirenz плазмените нива на други препарати, които са субстрати на CYP3A4 ензимната система могат да спаднат. Експозицията на efavirenz може да се промени, когато се дава с медикаменти или храна (например сок от грейпфрут), влияещи върху активността на CYP3A4.

Efavirenz не трябва да се приема едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) тъй като подтискането на техният метаболизъм може да доведе до сериозни, животозастрашаващи случаи. (виж раздел 4.3).

Съпътстващо антиретровирусно лечение

Протеазни инхибитори



Amprenavir: въпреки, че при възрастни е наблюдавано намаление с около 40% на C_{max} , AUC (площ под кривата) и C_{min} на amprenavir от efavirenz, когато amprenavir е комбиниран с ritonavir, действието на efavirenz се компенсира от ritonavir, който поддържа фармакокинетиката на amprenavir. Поради това, ако efavirenz се дава в комбинация с amprenavir (600 mg два пъти дневно) и ritonavir (100 или 200 mg два пъти дневно), не е необходимо коригиране на дозите.

Освен това, ако efavirenz се прилага в комбинация с amprenavir и nelfinavir, не е необходимо коригиране на дозите на никой от лекарствените продукти. Терапия от efavirenz в комбинация с amprenavir и saquinavir не се препоръчва, тъй като се очаква съществено да се намали експозицията и към двата ПИ (PIs). Не могат да се дават препоръки за дозиране при съвместно приложение на amprenavir с друг ПИ (PI) и efavirenz при деца и пациенти с бъбречна увреда. Такива комбинации следва да се избягват и при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Atazanavir: едновременното приложение на efavirenz и atazanavir в комбинация с ritonavir може да доведе до нарстване на експозицията към efavirenz, което може да влоши профила на безопасност на efavirenz. Едновременното приложение на efavirenz 600 mg с atazanavir в комбинация с ниска доза ritonavir е довело до значително намаляване на експозицията към atazanavir exposure, което е изисквало корекция на дозата на atazanavir (рефериране към Кратката характеристика на atazanavir).

Индинавир: Когато indinavir (800 mg на всеки 8 часа) бе даван едновременно с efavirenz (200 mg на всеки 24 часа), площта под кривата (AUC) и C_{trough} на indinavir намаляха приблизително с 31% и 40%, съответно. Когато се даваше увеличена доза indinavir (1000 mg на всеки 8 часа) с efavirenz (600 mg еднократно дневно) на неинфектирани доброволци, площта под кривата (AUC) и C_{trough} на indinavir намаляха средно с 33-46% и 39-57% съответно (границите отразяват дневните колебания), сравнени с тези, когато indinavir беше даван самостоятелно при стандартна доза (800 mg на всеки 8 часа). Подобни различия в площта под кривата (AUC) и C_{trough} на indinavir бяха наблюдавани при HIV-инфектирани пациенти, които получаваха indinavir (1000 mg на всеки 8 часа) с efavirenz (600 mg еднократно дневно) в сравнение с indinavir, даван самостоятелно при стандартна доза (800 mg на всеки 8 часа). Докато клиничната значимост на намалените концентрации на indinavir не е установена, големината на наблюдаваните фармакокинетични взаимодействия трябва да се има предвид при избора на терапевтичен режим, включващ едновременното прилагане на efavirenz и indinavir.

Когато efavirenz 600mg е прилаган веднъж дневно заедно с indinavir/ritonavir 800/100mg два пъти дневно при неинфектирани доброволци (n=14), площта под кривата (AUC), C_{min} и C_{max} на indinavir са намаляли с приблизително 25%, 50% и съответно 17% в сравнение с indinavir/ritonavir 800/100 mg прилаган два пъти дневно без efavirenz. Минималната плазмена концентрация C_{min} на indinavir (0.33mg/L), прилаган с ritonavir и efavirenz, е била по-висока в сравнение с C_{min} (0.15mg/L) на indinavir даван самостоятелно 800 mg на всеки 8 часа. Фармакокинетиката на efavirenz прилаган в комбинация с indinavir/ritonavir е била сравнима с тази на efavirenz даван самостоятелно (600mg веднъж дневно).

Когато efavirenz 600mg прилаган веднъж дневно заедно с indinavir/ritonavir 800/100mg два пъти дневно при инфектирани с HIV-1 пациенти (n=6), фармакокинетиката на



indinavir и efavirenz в повечето случаи е била сравнима с данните при неинфектираните доброволци.

Не е нужна корекция на дозата на efavirenz при едновременното му прилагане с indinavir или indinavir/ritonavir.

Lopinavir/ritonavir: при комбиниране с efavirenz и два НИОТ (NRTIs), употребата на 533/133 mg lopinavir/ritonavir два пъти дневно е довела до подобна плазмена концентрация на lopinavir, както при lopinavir/ritonavir 400/100 mg два пъти дневно без efavirenz (исторически данни). При прилагане едновременно с efavirenz, следва да се обсъди увеличение с 33% на дозата на lopinavir/ritonavir (4 капсули/~6,5 ml два пъти дневно вместо 3 капсули/5 ml два пъти дневно). Оправдано е повишено внимание, тъй като такава коригиране на дозите може да е недостатъчно при някои пациенти.

Нелфинавир: Площта под кривата и максималната плазмена концентрация на нелфинавир нарастват съответно с 20% и 21% при едновременно приложение с efavirenz. Комбинацията обикновено се понася добре и при лечение с efavirenz и нелфинавир не е необходима корекция на дозировката.

Ритонавир: Когато efavirenz е бил прилаган заедно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се е понасяла добре (например появили са се замаяност, гадене, парестезии и повишение на чернодробните ензими). Няма данни за поносимостта на efavirenz прилаган с ниски дози ритонавир (100 mg два пъти дневно).

Саквинавир: При едновременно прилагане на саквинавир (1200 mg три пъти дневно, под формата на меки капсули) и efavirenz, площта под кривата и пиковата плазмена концентрация на саквинавир намаляха съответно с 62% и 50%. Използването на съчетание от Efavirenz и саквинавир като единствен ПИ (PI) не се препоръчва.

Саквинавир/ритонавир: Няма данни относно възможните взаимодействия между efavirenz и комбинацията саквинавир/ ритонавир.

НИОТ (NRTIs): Проучванията на взаимодействието между efavirenz и комбинацията от зидовудин и ламивудин са проведени при заразени с HIV. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Специфични проучвания на лекарствените взаимодействия на STOCRIN с други НИОТ (NRTI) не са правени. Клинично значими взаимодействия не би трябвало да се очакват, тъй като НИОТ (NRTI) се метаболизират по друг път и е малко вероятно да се конкурират с efavirenz за същите ензими и пътища за елиминиране.

ННИОТ (NNRTIs): Не са провеждани проучвания на комбинации от efavirenz и други ННИОТ (NNRTI) и възможните фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия не са известни.

Антимикробни препарати:

Рифамицини: При здрави доброволци рифампицин намалява площта под кривата (AUC) на efavirenz с 26%, а пиковата плазмена концентрация – с 20%. При едновременен прием с рифампицин е нужно увеличаване на дозата на efavirenz до 800



mg на ден. Не е нужна корекция на дозата на рафампицина при комбиниране с efavirenz. В едно проучване, efavirenz предизвика намаляване на пиковата плазмена концентрация на rifabutin (C_{max}) и площта под кривата (AUC) с 32% и 38% съответно. Rifabutin няма значителен ефект върху фармакокинетичните свойства на efavirenz. Тези данни показват, че дневната доза на rifabutin трябва да се увеличи с 50% при едновременното приложение с efavirenz и че дозата на rifabutin може да се удвои при терапевтични схеми, включващи rifabutin два или три пъти седмично в комбинация с efavirenz.

Макролидни антибиотици:

Азитромицин: Едновременното прилагане на еднократна доза азитромицин и многократни дози efavirenz при здрави доброволци не е дало никакви значими фармакокинетични взаимодействия. Не е необходимо коригиране на дозата при едновременно лечение с efavirenz и азитромицин.

Кларитромицин: Едновременното използване на 400 mg efavirenz веднъж дневно и кларитромицин по 500 mg на 12 часа в продължение на 7 дни доведе до значително повлияване на фармакокинетиката на кларитромицин от efavirenz. Площта под кривата и пиковата плазмена концентрация на кларитромицин намаляха с 39% и 26%, а площта под кривата и пиковата концентрация на хидроксипроизводното на кларитромицин се увеличиха съответно с 34% и 49% при едновременна употреба с efavirenz. Клиничното значение на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известно. При 46% от здравите доброволци се появи кожен обрив по време на комбинираното лечение с efavirenz и кларитромицин. При едновременно приложение на efavirenz и кларитромицин не се препоръчва промяна в дозировката. Би могло да се имат предвид заместители на кларитромицин.

Комбинацията от efavirenz и други макролиди като например еритромицин не е изследвана.

Антимикотични средства:

Voriconazole: едновременното прилагане на efavirenz (400mg веднъж дневно, през устата) с voriconazole (200mg на всеки 12 часа, през устата) при здрави доброволци, е довело до два вида взаимодействие. Steady state AUC и C_{max} на voriconazole са намалели средно с 77% и 61%, докато steady state AUC и C_{max} на efavirenz съответно са нарастнали средно с 44% и 38%. Едновременното прилагане на efavirenz и voriconazole е противопоказано.

Не са наблюдавани клинично-значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на флуконазол и efavirenz при здрави доброволци. Потенциалът за лекарствени взаимодействия с други имидазолони и триазолови антимикотици като например итраконазол и кетоконазол не е изследван.

Антиконвулсанти:

Carbamazepine: едновременното прилагане на efavirenz (600 mg орално един път дневно) с carbamazepine (400 mg един път дневно) при незаразени доброволци води до двупосочно взаимодействие. Стойностите в състояние на устойчиво равновесие са



AUC, C_{\max} и C_{\min} за carbamazepine намаляват с 27%, 20% и съответно с 35%, докато стойностите в състояние на устойчиво равновесие на AUC, C_{\max} и C_{\min} за efavirenz се понижават с 36%, 21%, и съответно с 47%. Стойностите при същите условия на AUC, C_{\max} и C_{\min} за активния метаболит carbamazepine ерохиде остават непроменени. Плазмените нива на carbamazepine трябва периодично да бъдат мониторирани. Няма данни от едновременно прилагане на високи дози от който и да е от двата продукта; поради това не могат да бъдат дадени препоръки за коригиране на дозата и трябва да се прецени възможността за провеждане на алтернативно противогърчово лечение.

Антиконвулсанти: Няма налични данни за потенциално взаимодействие на efavirenz с фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, или други антиконвулсанти that are substrates of CYP450 isozymes. Когато efavirenz се приема едновременно с тези лекарствени продукти, съществува възможност от намаляване или увеличаване на плазмените концентрации на всеки от лекарствените продукти; следователно, трябва да се провежда периодично мониториране на плазмените нива. Не са провеждани специфични проучвания върху лекарствените взаимодействия при efavirenz и vigabatrin или gabapentin. Не могат да се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като vigabatrin и gabapentin се елиминират предимно непроменени в урината и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране, какви използва efavirenz.

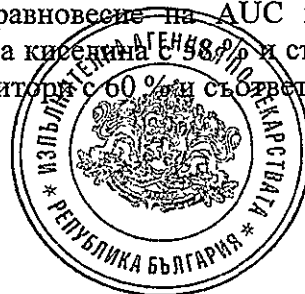
Намаляващи нивото на липидните продукти:

Едновременното приложение на efavirenz и HMG-CoA редуктазния инхибитори като atorvastatin, pravastatin или simvastatin доказано намалява плазмените концентрации на статините при незаразени доброволци. Нивата на холестерола трябва периодично да бъдат мониторирани. Може да се наложи коригиране на дозата на статините (моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта за съответния статин).

Atorvastatin: едновременното прилагане на efavirenz (600 mg орално един път дневно) и atorvastatin (10 mg орално един път дневно) при незаразени доброволци понижава стойностите в състояние на устойчиво равновесие на AUC и C_{\max} за atorvastatin с 43 % и съответно с 12 %, на 2-hydroxy atorvastatin съответно с 35 % и 13 %, на 4-hydroxy atorvastatin с 4 % и съответно с 47 %, а на общо активните HMG-CoA редуктазни инхибитори с 34 % и съответно с 20 %, в сравнение със самостоятелно прилаган atorvastatin.

Pravastatin: едновременното прилагане на efavirenz (600 mg орално един път дневно) и pravastatin (40 mg орално един път дневно) при незаразени доброволци понижава стойностите в състояние на устойчиво равновесие на AUC и C_{\max} за pravastatin с 40 % и съответно с 18 %, в сравнение със самостоятелно прилаган pravastatin.

Simvastatin: едновременното прилагане на efavirenz (600 mg орално един път дневно) и simvastatin (40 mg орално един път дневно) при незаразени доброволци понижава стойностите в състояние на устойчиво равновесие на AUC и C_{\max} за simvastatin съответно с 69 % и 76 %, на симвастатинова киселина с 58 % и съответно с 51 %, на общо активните HMG-CoA редуктазни инхибитори с 60 % и съответно с 62 %, в сравнение със самостоятелно прилаган simvastatin.



и на общо активните HMG-CoA редуктазни инхибитори с 60 % и съответно с 70 %, в сравнение със самостоятелно прилаган simvastatin.

Едновременното прилагане на efavirenz с atorvastatin, pravastatin или simvastatin не променя стойностите на AUC или C_{max} за efavirenz. Не се налага коригиране на дозата за efavirenz.

Други лекарствени взаимодействия

Антиациди/фамотидин: Нито алуминиев/магнезиев хидроксид-съдържащите антиациди, нито фамотидин променят абсорбцията на efavirenz при здрави доброволци. Тези данни сочат, че е малко вероятно промяната в стомашната киселинност да повлияе абсорбцията на efavirenz.

Перорални контрацептиви: Правени са проучвания само върху етинилестрадиоловата компонента на оралните контрацептивни препарати. Площта под кривата след еднократна доза етинилестрадиол се повишава (с 37%) след многократен прием на efavirenz. Не са установени съществени промени в максималните плазмени нива на етинилестрадиол. Клиничното значение на тези наблюдения не е ясно. Не е установено повлияване на площта под кривата и на пиковата плазмена концентрация на efavirenz от етинилестрадиол. Тъй като потенциалните взаимодействия на efavirenz с оралните контрацептиви не са напълно описани, освен орален контрацептив в добавка трябва да се използва и надежден бариерен метод.

Метадон: В проучване на HIV позитивни интравенозни наркомани, едновременната употреба на efavirenz с метадон доведе до намаляване на плазмените нива на метадона и синдром на отнемане на опиата. Метадоновата доза беше увеличена със средно 22% за потискане симптомите на отнемане. Пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци на отнемане на опиата и тяхната метадонова доза да се увеличи, доколкото е нужно за потискане симптомите на отнемане на опиата.

Жълт кантарион (Hypericum perforatum): плазмените нива на efavirenz може да се понижат при едновременна употреба на препарати от билката жълт кантарион (Hypericum perforatum). Това се дължи на индукция на метаболизиращите ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Продукти, съдържащи билката жълт кантарион, не трябва да се приемат едновременно със efavirenz. Ако пациентът вече взема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и по възможност нивата на efavirenz. Нивата на efavirenz може да се повишат при спиране на жълтия кантарион и може да е необходима корекция в дозировката на efavirenz. Индуциращият ефект на жълтия кантарион е вероятно да се съхрани най-малко до 2 седмици след спирането му (виж раздел 4.3).

Антидепресанти: не е имало клинично значимо повлияване фармакокинетичните параметри при едновременно приложение на paroxetine и efavirenz. Не са необходими корекции в дозировката нито на efavirenz, нито на paroxetine, когато тези лекарствени продукти се прилагат заедно. Тъй като paroxetine има сходен с paroxetine профил на метаболизиране, например силен инхибиторен ефект върху CYP2D6, и при fluoxetine, подобно на paroxetine, следва да се



подобна липса на взаимодействие. Sertraline, субстрат за CYP3A4, не е изменил значимо фармакокинетиката на efavirenz. Efavirenz е понижил C_{max} , C_{24} и AUC (площта под кривата) на sertraline с 28.6 до 46.3 %. Увеличаване дозата на sertraline следва да се ръководи от клиничния отговор.

Cetirizine: H1 – антихистаминът cetirizine не е повлиял клинично значимо фармакокинетичните параметри на efavirenz. Efavirenz е намалил C_{max} с 24 %, но не е изменил AUC (площ под кривата) на cetirizine. Смята се, че тази промени не са клинично значими. Не са необходими корекции в дозировката нито на efavirenz, нито на cetirizine, когато тези лекарствени продукти се прилагат заедно.

Lorazepam: efavirenz е увеличил C_{max} и AUC на lorazepam с 16.3 % и 7.3 % съответно. Смята се, че тази промени не са клинично значими. Не са необходими корекции в дозировката нито на efavirenz, нито на lorazepam, когато тези лекарствени продукти се прилагат заедно.

4.6. Бременност и кърмене

Жени лекувани с efavirenz трябва да се предпазват от забременяване. Винаги трябва да се използва бариерен метод заедно с други средства за контрацепция (например, перорални или друг вид хормонални контрацептиви). Жени в детородна възраст, по възможност трябва да се тестват за бременност преди да се започне лечение с efavirenz. Efavirenz не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма други подходящи терапевтични възможности.

Липсват подходящи и добре контролирани изпитвания за употреба на efavirenz при бременни жени. При постмаркетингови наблюдения, на базата на регистър за антиретровирусна терапия при бременни, са докладвани повече от 200 бременни жени в първия триместър на бременността, които са били на терапия с efavirenz като част от комбиниран антиретровирусен режим, без наличие на специфични малформации. Ретроспективно на базата на този регистър, са били докладвани малък брой случаи с дефекти на нервната тръба, включително менингомиелоцеле, но причинна връзка не е била установена. Изпитвания при животни са показали репродуктивна токсичност, включваща подчертани тератогенни ефекти (виж раздел 5.3)

Проучвания при плъхове са демонстрирали, че efavirenz се екскретира в майчиното мляко, достигай концентрации далеч по-високи от тези в плазмата на майката. Не е известно дали efavirenz се екскретира в майчиното мляко при хора. Тъй като данните при животни внушават, че субстанцията може да премине в майчиното мляко, препоръчва се майките, приемащи efavirenz да не кърмят децата си. Препоръчва се инфектираните с HIV майки да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени специални изследвания за влиянието на efavirenz върху способността за шофиране и работа с машини. Efavirenz може да предизвика замаяване, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да се разясни, че



ако получат някое от тези оплаквания, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

С efavirenz са проведени клинични изпитания при над 9000 пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции при една група от 1008 възрастни болни, лекувани с efavirenz 600 mg дневно в съчетание с s PIs и/или НИОТ (NRTI) по време на контролирани клинични проучвания, поне умерено до тежко изразени при най-малко 5% от пациентите, са били кожни обриви (11,6%), замаяност (8,5%), гадене (8,0%), главоболие (5,7%), и отпадналост (5,5%). Най-съществените нежелани лекарствени реакции при приложението на efavirenz са кожните обриви и симптомите от страна на нервната система. Прилагането на STOCRIN® с храна може да увеличи експозицията на efavirenz и може да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции. (Виж раздел 4.4).

Продължителният профил на безопасност на лечебните режими, включващи efavirenz е оценен в контролирано клинично проучване (006), в което пациентите са приемали efavirenz + зидовудин + ламивудин (n = 412, средна продължителност 180 седмици), efavirenz + индинавир (n = 415, средна продължителност 102 седмици), или индинавир + зидовудин + ламивудин (n = 401, средна продължителност 76 седмици). Продължителната употреба на efavirenz в тези проучвания не е свързана с нови данни засягащи безопасността.

Кожен обрив: В проведените клинични проучвания 26% от болните, лекувани с efavirenz 600 mg са получили кожни обриви в сравнение с 17% от пациентите в контролните групи. Предполага се, че обривите са били свързани с лечението с efavirenz в 18% от лекуваните болни. Тежък обрив е наблюдаван при по-малко от 1% от лекуваните с efavirenz пациенти и 1,7% са прекратили лечението поради обрива. Честотата на мултиформения еритем и синдрома на Стивънс-Джонсън беше приблизително 0,1%.

Обривите са обикновено леки до умерени макулопапулозни ерупции и се появяват в първите две седмици от началото на лечението с efavirenz. При повечето от пациентите обривът отзвучава до края на първия месец от лечението с препарата, без да се налага прекратяването му. При болните, при които лечението е прекъснато поради обрив, то може да се възобнови след това. При възобновяване на лечението с efavirenz се препоръчва използване на подходящи антихистаминови и/или кортикостероидни препарати.

Опитът с efavirenz при пациенти, които са прекратили лечението с други препарати от групата на НИОТ (NRTI), е ограничен. С efavirenz са лекувани 19 болни, които се прекъснали лечението със невирапин поради кожен обрив. При 9 от тях по време на лечението с efavirenz е възникнал лек до умерен обрив и двама са прекъснали лечението.

Психиатрични симптоми: Сериозни психиатрични нежелани лекарствени реакции са докладвани при пациенти, лекувани с efavirenz. В координирани клинични проучвания с 1008 пациента, лекувани с терапевтични схеми, включващи efavirenz за



средно 1.6 години и 635 пациента, лекувани с контролни схеми за средно 1.3 години, честотите на специфичните сериозни психиатрични реакции са описани по-долу:

	Схеми включващи efavirenz	Контролни схеми
Тежка депресия	1.6%	0.6%
Суицидни намерения	0.6%	0.3%
Нефатални суицидни опити	0.4%	0%
Агресивно поведение	0.4%	0.3%
Параноидни реакции	0.4%	0.3%
Маниакални реакции	0.1%	0%

Пациентите с анамнеза за психиатрични разстройства са с повишен риск от тези сериозни психиатрични нежелани лекарствени реакции с честота на всяка от гореизброените реакции варираща от 0.3% за маниакалните реакции до 2.0% за тежка депресия и суицидни намерения. Съществуват също така съобщения от постмаркетинговия период за смърт при самоубийство, делуции и психотично поведение.

Неврологични прояви: В контролираните клинични изпитвания, при пациентите, лекувани с efavirenz 600 mg дневно в комбинация с други антиретровирусни средства, често докладваните нежелани лекарствени реакции са включвали (без да се свеждат само до тях) следните реакции: замаяност, безсъние, сънливост, нарушено внимание и необичайни сънища. Умерено до тежко изразени неврологични симптоми са съобщени при 19,4% от пациентите в сравнение с 9,0% при контролните групи пациенти на друга терапия. Проявите са били тежко изразени при 2,0% от пациентите на 600 mg efavirenz и при 1,3% от болните на контролна терапия. При клинични проучвания 2.1% от пациентите, лекувани с 600 mg efavirenz прекъснаха терапията, поради симптоми от страна на нервната система.

Нежеланите реакции от страна на нервната система обикновено се проявяват през първите един-два дни от лечението и най-често отзвучават след 2-4 седмици. При едно клинично проучване, месечното превалиране на неврологичните симптоми с най-малко умерена тежест между 4 и 48 седмица, варираше от 5% до 9% при пациенти, лекувани с комбинация, съдържаща efavirenz и 3% до 5% при пациентите от контролните групи. В проучване на здрави доброволци, един представителен неврологичен симптом е възниквал средно един час след приема на медикамента и е отзвучавал средно за 3 часа. Симптоми от страна на нервната система могат да се появяват по-често в случаите, когато efavirenz се приема по време на храненията, което би могло да се дължи на повишеното плазмено ниво на efavirenz. Дозирането преди лягане подобрява поносимостта на тези прояви и се препоръчва през първите седмици от лечението и при пациенти, при които оплакванията продължават (Виж раздел 4.2). Намалването на дозата или разделянето и на няколко приема няма полза и не се препоръчва.

Анализът на данните, събрани за продължителен период от време в рамките на проучването 006 (средно проследяване 180 седмици, 102 седмици и 76 седмици съответно за пациентите, лекувани със efavirenz + зидовудин + ламивудин, efavirenz + индинавир или индинавир + зидовудин + ламивудин), показва че след 24 седмици от началото на лечението, честотата на нововъзникналите симптоми от страна на



нервната система сред пациентите, лекувани със efavirenz е като цяло еднаква, с тази в контролната група.

Отбелязани по-долу са нежелани лекарствени реакции от умерена и по-голяма степен на тежест, които биха могли да имат поне вероятна връзка с лечебния режим (на база на оценката на изследователя), съобщени при клинични проучвания с efavirenz, прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1,008). Честотата е дефинирана на базата на следното определяне: много честа (>1/10), честа (>1/100, <1/10), необичайна (>1/1 000, <1/100), рядка (>1/10 000, <1/1 000), много рядка (>1/10 000).

Нарушения в имунната система
необичайни : свръхчувствителност

Психиатрични нарушения
чести: безпокойство, депресия
необичайни: променливо настроение, агресивност, еуфорично настроение, халюциниране, мания, параноя, опит за самоубийство, суицидни мисли

Нарушения в нервната система:
чести: необичайни сънища, нарушения в концентрацията, замаяност, главоболие, безсъние, сънливост
необичайни: превъзбуда, амнезия, атаксия, нарушена координация, състояние на обърканост, конвулсии, нарушения в мисленето

Очни нарушения:
необичайни: замъглено виждане

Нарушения в слуховата и вестибуларната система:
необичайни: световъртеж

Нарушения в храносмилателната система:
чести: абдоминална болка, диария, гадене, повръщане
необичайни: остър панкреатит

Хепатобилиарни нарушения :
необичайни: остър хепатит

Нарушения на кожата и подкожието:
много чести: обрив
чести: сърбеж
необичайни: еритема мултиформе

Общи нарушения и нарушения в мястото на приложение:
чести: умора

Синдром на имунно реактивиране: при HIV- заразени пациенти с **имунна недостатъчност** по време на започване на комбинираната антиретровирусна



терапия (КАРТ (CART)), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4)

Липодистрофия и метаболитни нарушения: при пациенти с HIV, комбинираната антиретровирусна терапия е била асоциирана с преразпределение на мазнините в тялото (липодистрофия), което включва загубата на периферна и фащиална подкожна мастна тъкан, увеличаване на вътрекоремната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и дорзоцервикално натрупване на мастна тъкан (мастна гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия е била асоциирана с метаболитни нарушения, като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).

Отклонения в лабораторните изследвания

Чернодробни ензими: Повишение на аспартат аминотрансферазата (АСАТ) и аланин аминотрансферазата (АЛАТ) повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3% от 1008 пациенти, лекувани с 600 милиграма efavirenz (5-8 % след продължително лечение в проучване 006) . Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение (5% след продължително лечение). Повишение на гама-глутамилтрансферазата (ГГТП) повече от пет пъти над ГРГ е установено при 4% от всички лекувани с efavirenz 600 mg и 1.5-2% при контролните пациенти (7% при лекуваните с efavirenz пациенти и 3% при контролните пациенти след продължително лечение). Изолирано повишение на ГГТП при лекувани с efavirenz болни може да се дължи на ензимна индукция В продължителното проучване (006), 1% от пациентите от всяка терапевтична група са прекъснали поради нарушения, засягащи хепатобилиарната система.

В данните обхващащи продължителен период от време, получени от изследването 006, 137 пациента, лекувани с режим, включващ efavirenz (средна продължителност на терапията 68 седмици) и 84 , лекувани с контролен режим (средна продължителност 56 седмици), са били серопозитивни при скрининговото изследване за хепатит В (положителен повърхностен антиген) и / или хепатит С (положително хепатит С антитяло). Сред тези ко-инфектирани пациенти, повишения на АСАТ по-големи от 5 пъти ГРГ са развили 13 % от пациентите от групата със efavirenz и 7 % от тези от контролната и съответно повишения на АЛАТ по-големи от 5 пъти ГРГ са развили 20 % от пациентите от групата със efavirenz и 7 % от тези от контролната . От ко-инфектираните пациенти 3 % от тези лекувани със лечебни режими, включващи efavirenz и 2 % от контролната група, са прекъснали изследването поради нарушения в хепатобилиарната система. Причините за прекъсване сред ко-инфектираните, получаващи efavirenz са включвали нарушения в чернодробните ензими; не са били докладвани прекъсвания в хода на клиничното проучване, дължащи се на развитие на холестатичен хепатит, чернодробна недостатъчност или чернодробна стеатоза (виж раздел 4.4).

Амилаза: при анализа на 1,008 пациенти от едно клинично проучване е наблюдавано безсимптомно повишение на серумните нива на амилазата повече от пет пъти над горната граница на нормата при 10% от пациентите лекувани с efavirenz и 6% от



контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишение на серумната амилаза е неизвестно.

Липиди: При някои здрави доброволци, третирани с efavirenz, е наблюдавано повишение на общия холестерол с 10-20%. В клинични изпитвания с различни включващи efavirenz схеми за лечение на непровеждали такова лечение пациенти, стойностите на общия холестерол, холестерола с висока плътност на липидите (HDL-холестерола) и триглицеридите за период на лечение от 48 седмици се повишават (21 – 31 %, 23 – 34 % и съответно 23 – 49 %). Частта пациенти с отношение общ холестерол/HDL-холестерол над 5 остава непроменено. Големината на промените в нивата на липидите може да бъде повлияна от фактори като продължителност на лечението и други компоненти на антиретровирусната схема.

Взаимодействие с канабиноиден тест: Efavirenz не се свързва с канабиноидните рецептори. Съобщавани са фалшиво позитивни резултати от уринен канабиноиден тест при доброволци, приемащи efavirenz. Фалшиво позитивните резултати са наблюдавани при прилагане на CEDIA DAU Multi-Level THC метода, който се използва за скрининг, и не са наблюдавани при други канабиноидни тест методи, включително теста, използван за потвърждаване на позитивните резултати.

Постмаркетингов опит: Постмаркетинговият опит с efavirenz е показал появата на следните допълнителни нежелани лекарствени реакции, във връзка с използването на efavirenz във включващите го антиретровирусни лечебни режими: налудности, гинекомастия, чернодробни нарушения, невроза, фотоалергичен дерматит, психози и извършени самоубийства.

Подрастващи и деца: Нежеланите реакции при деца като цяло показват сходство с тези при възрастни пациенти. Обрив е докладван по-често при деца (в клинично проучване, включващо 57 деца, които са приемали efavirenz в продължение на период от 48 седмици, поява на обрив се съобщава в 46%), като по-често е бил с по-голяма степен на тежест в сравнение с възрастните (много тежък обрив е докладван при 5,3% от децата). Може да се обсъди профилактиране с подходящи антихистаминови препарати преди започване на лечение с efavirenz при деца. Въпреки, че установяването на симптоми от страна на нервната система при малки деца е трудно, се оказва, че честотата им при деца е по-малка и като цяло са по-леко изразени. В проучването, включващо 57 деца, 3,5 % от пациентите са имали симптоми от страна на нервната система със средна степен на изява, предимно такива на замаяност. Не е имало дете с тежка симптоматика или такова, което е трябвало да бъде изключено от проучването поради симптоми от страна на нервната система.

4.9. Предозиране

Някои пациенти са съобщавали по-тежки неврологични прояви след случаен прием на 600 mg efavirenz два пъти дневно. Един пациент е получил неволни мускулни спазми.

Лечението при предозиране с efavirenz трябва да включва обща поддържаща мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на болния. За улесняване на елиминирането на неусвоения медикамент може да се даде активен въглен. Не съществува специфичен антидот при предозиране на efavirenz. Трябва да се наблюдава за признаци на предозиране.



като efavirenz се свързва в голяма степен с плазмените протеини, елиминирането на медикамента посредством хемодиализа е малко вероятно.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: HIV-1 специфичен инхибитор на обратната транскриптаза ННИОТ (NNRTI).
АТС код: J05A G 03

Механизъм на действие

Efavirenz е HIV-1 ННИОТ (NNRTI). Той представлява некомпетитивен инхибитор на обратната транскриптаза на HIV-1 и не потиска съществено обратната транскриптаза (ОТ (RT)) на HIV-2 или клетъчните ДНК-полимерази (α , β , γ или δ).

Противовирусна активност

Необходимата концентрация за потискане на 90 до 95% от дивите щамове или лабораторните и клинични изолати, резистентни на зидовудин, се движи между 0.46 и 6.8 nM за лимфобластоидни клетъчни линии, полиморфонуклеарите от периферна кръв и макрофагеални-моноцитни култури.

Лекарствена резистентност

Ефективността на efavirenz в клетъчни култури срещу варианти на вируса със субституирани аминокиселини на позиции 48, 108, 179, 181 или 236 в молекулата на обратната транскриптаза или варианти със субституирани аминокиселини на протеазата е била сходна с тази срещу дивите щамове. Единичните субституции, които са водели до най-висока честота на резистентност към efavirenz в клетъчни култури отговарят на левцин с изолевцин на позиция 100 (L100I, 17 до 22 пъти по-резистентен) и лизин с аспарагин на позиция 103 (K103N, 18 до 33 пъти по-резистентен). Повече от стократна загуба на чувствителност е наблюдавана при варианти на HIV с експресия на K103N, както и на други субституции в молекулата на обратната транскриптаза.

K103N е била най-честата субституция в обратната транскриптаза при вирусни изолати от пациенти със значително възстановяване на вирусния товар по време на клиничните изпитания на efavirenz заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90% от пациентите с вирусологичен неуспех, получаващи efavirenz. Наблюдавана е също субституция на позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 в молекулата на обратната транскриптаза, макар и по-рядко и често само в съчетание с K103N. Типът на субституцията на аминокиселинни остатъци, свързана с резистентност към efavirenz, не е показал зависимост от другите противовирусни препарати, използвани заедно с efavirenz.

Кръстосана резистентност

Изследването на кръстосаната резистентност на efavirenz, невирапин и делавирдин в клетъчни култури показва, че субституцията K103N осигурява загуба на чувствителността към трите ННИОТ (NNRTIs). Два от три изследвани резистентни към



делавирдин клинични изолата са показали кръстосана резистентност към efavirenz и са били K103N положителни. Третият изолат, който е бил със субституирани аминокислотинни остатъци на позиция 236 в молекулата на обратната транскриптаза, не е показал кръстосана резистентност с efavirenz.

Вирусните изолати от мононуклеари от периферна кръв на пациенти включени в клиничните изпитания на efavirenz, при които лечението е неуспешно (възстановяване на вирусния товар), са били изследвани за чувствителност към ННИОТ (NNRTIs). Тринадесет изолата, описани преди това като резистентни към efavirenz са показали резистентност и към невирапин и делавирдин. При пет от тези резистентни към ННИОТ (NNRTIs) е установена субституция K103N или заместване на валин с изолевцин на позиция 108 (V108I) в молекулата на обратната транскриптаза. Три от изследваните изолати от болни с неуспех на лечението с efavirenz са запазили чувствителност към efavirenz в клетъчна култура и са били чувствителни и към невирапин и делавирдин.

Потенциалът за кръстосана резистентност между efavirenz и ПИ (PIs) е нисък поради различните прицелни ензими. Рискът от кръстосана резистентност между efavirenz и НИОТ (NRTIs) е нисък поради различните места на свързване върху прицелния ензим и различния механизъм на действие.

Фармакодинамични ефекти

Efavirenz не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/кубичен милиметър, или след терапевтичен режим, включващ ПИ (PI) или ННИОТ (NNRTI). Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи didanosine или zalcitabine, е ограничен.

Две контролирани клинични проучвания (006 и ACTG 364) с продължителност приблизително една година с efavirenz в комбинация с НИОТ (NRTI) и/или ПИ (PIs) показват редуция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишение на CD4 лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусни препарати или лекувани с НИОТ (NRTIs) пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с НИОТ (NRTIs) пациенти за период от 24 седмици. При тези проучвания efavirenz е прилаган в доза 600 mg веднъж дневно; дозата на индинавир е била 1000 mg на всеки 8 часа, когато е използван в комбинация с efavirenz, и 800 mg на 8 часа, когато е даван без efavirenz. Дозата на нелфинавир е била по 750 mg три пъти дневно. При всички изследвания са използвани НИОТ (NRTIs) в стандартни дози на 12 часа.

Рандомизираното, отворено клинично проучване 006, сравнява efavirenz + зидовудин + ламивудин или efavirenz + индинавир с индинавир + зидовудин + ламивудин при 1, 266 пациенти, за които изискване още в началото на проучването е било да не са приемали efavirenz, ламивудин, ННИОТ (NNRTI) и ПИ (PI). Началния брой на CD4 клетките средно е бил 341 клетки /mm³ и началото ниво средно на HIV RNA е било 60 250 копия /ml. Резултатите за ефективността от клиничното проучване 006 на базата на 614 пациента, които са били включени за най-малко 48 седмици, са показани в Таблица 2. При анализа на степента на отговор (незавършили са с достатъчен на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите, които завършиха проучването, са по-



някаква причина, или при които липсваше измерване на HIV-RNA, което беше или предшествувано, или последвано от стойности над границата за количествена оценка, бяха считани, че имат HIV-RNA над 50 или над 400 копия/милилитър по време на пропуснатите епизоди от време.

Таблица 2: Резултати от проучването 006 за ефективност -

Treatment Regimens ^d	n	Responder rates (NC=F ^a) Plasma HIV RNA		Mean change from baseline-CD4 cell count cells/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 weeks
		< 400 copies/ml (95% C.I. ^b) 48 weeks	< 50 copies/ml (95% C.I. ^b) 48 weeks	
EFV+ZDV+3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11.8)
EFV+IDV	206	54 (47, 61)	48 (41, 55)	177 (11.3)
IDV+ZDV+3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

^a NC = F, noncompleter = failure.

^b C.I., confidence interval.

^c S.E.M., standard error of the mean.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Дългосрочните резултати на 168 седмица при клиничното проучване 006 (160 пациенти са завършили проучването при лечение с EFV +IDV, 196 пациенти с EFV + ZDV + 3TC и 127 с IDV + ZDV + 3TC съответно), показват стабилност на отговора от гледна точка на съотношенията на пациенти с HIV RNA < 400 copies/ml, HIV RNA < 50 copies/ml и от гледна точка на средната промяна от първоначалния брой на CD4 клетките.

Резултатите за ефективност от проучванията ACTG 364 и 020 са посочени в Таблица 3. Проучването ACTG 364 обхваща 196 пациента, които са били лекувани с НИОТ (NRTI), но не с ПИ (PI) или ННИОТ (NNRTI). Проучването 020 обхваща 327 пациента, които са били лекувани с НИОТ (NRTI), но не с ПИ (PI) или с ННИОТ (NNRTI). На лекуващите е било позволено да променят режима на НИОТ (NRTI) на пациентите си при включването в изследването. Нивата на отговор са били най-високи при пациентите с промяна в НИОТ (NRTI).

Таблица 3: Резултатите за ефективност от проучванията ACTG 364 и 020

Study Number/ Treatment Regimens ^b	n	%	Responder rates (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA		Mean change from baseline-CD4 cell count cells/mm ³ (S.E.M. ^c)	
			(95 % C.I. ^c)	(95 % C.I.)		
Study ACTG 364 48 седмици EFV+NFV+NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	



EFV+NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21.0)
NFV+NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13.6)
<hr/>							
Study 020			< 400 copies/ml			< 50 copies/ml	
24 седмици							
EFV+IDV+NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9.1)
IDV+NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9.9)

^a NC = F, noncompleter = failure.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir.

^c C.I., confidence interval for proportion of patients in response.

^d S.E.M., standard error of the mean.

---, not performed.

Проучвания при деца: ACTG 382 е проучване без контролна група, което още продължава. То обхваща 57 деца, лекувани с НИОТ (NRTIs), (на възраст между 3 и 16 г.), и цели да се изследват фармакокинетиката, противовирусната активност и безопасността на efavirenz в комбинация с нелфинавир (20-30 mg/kg на три приема) и един или повече нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Началната доза на efavirenz е била еквивалентна на 600 mg веднъж дневно (съобразена с изчислената телесна площ, базирана на телесното тегло). Честотата на отговора, оценен въз основа на анализа NC=F на процента на болните, при които е постигнато намаление на вирусната плазмения нива на HIV-RNA под 400 копия на милилитър след 48-седмично лечение, е бил 60% (95%, C.I. 47, 72), и 53% (C.I. 40, 66) въз основа на процента пациенти с плазмения нива на HIV-RNA под 50 копия на милилитър. Средният брой на CD4 лимфоцитите е нараснал съответно със 63 ± 34.5 клетки на кубичен милиметър в сравнение с изходните нива. Продължителността на отговора беше подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци пикови плазмения нива 1,6-9,1 μM се постигат 5 часа след еднократна орална доза от 100 до 1600 mg. Пиковата плазмения концентрация и площта под кривата нарастват дозозависимо при дози до 1600 mg. Нарастването е непропорционално, което показва по-ниска абсорбция при по-високи дози. Времето за постигане на максимална плазмения концентрация (3-5 часа) не се променя след многократен прием и равновесни плазмения нива се постигат след 6-7 дни.

При инфектирани с HIV лица при равновесни плазмения нива средната пикова плазмения концентрация, средната минимална плазмения концентрация и средната площ под кривата показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 болни, лекувани с efavirenz 600 mg веднъж дневно, пиковата концентрация след постигане на равновесни нива (равновесна C_{max}) е $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [средно \pm стандартна грешка (% C.V.)], равновесната минимална концентрация C_{min} – $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), и площта под кривата AUC – $184 \pm 73 \mu\text{M.h}$ (40%).



Ефект на храната: Бионаличността на единична доза efavirenz от 600 mg при здрави доброволци нарастна с 22% и 17%, съответно, след богата на мазнини храна или храна с нормално съдържание на мазнини, отнесено към бионаличността на доза от 600 mg, дадена на гладно (виж раздел 4.4).

Разпределение

Efavirenz се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,5-99,75%), най-значимо с албумина. При заразени с HIV-1 болни (n=9), лекувани с efavirenz 200 до 600 mg веднъж дневно в продължение поне на един месец, концентрацията в ликвора се е движила между 0,26 и 1,19% (средно 0,69%) от съответната плазмена концентрация. Това е приблизително три пъти повече от несвързаната с белтък (свободна) фракция на медикамента в плазмата.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с микросоми от човешки хепатоцити сочат, че efavirenz се метаболизира основно по пътя на системата цитохром P450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране. Тези метаболити са на практика неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че основните изоензими, ангажирани в обмяната на efavirenz, са CYP3A4 и CYP2B6 и че препаратът инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. При *in vitro* изследванията efavirenz не е инхибирал CYP2E1, а инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации значително по-високи от тези при клинична употреба.

Установено е, че efavirenz е индуктор на P450 ензимите като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм. Десетдневно лечение с 200-400 mg дневно при здрави доброволци е довело до кумулиране по-ниско от очакваното (с 22-42% по-ниско) и до по-кратък краен плазмен полуживот – 40-55 часа (плазменият полуживот на еднократна доза е 52-76 часа).

Елиминиране

Efavirenz има сравнително по-дълъг краен плазмен полуживот след единична доза – 52-76 часа и след многократен прием - 40-55 часа. Приблизително 14-34% от маркираната с радионуклид доза се е излъчила с урината като по-малко от 1% от общата доза е открита в урината като непроменен efavirenz.

При единственият проучван пациент с тежка чернодробна увреда (степен C по Child Pugh), плазменият полуживот беше удвоен, показващ възможността за много по-голяма акумулация.

Фармакокинетика при деца: При 49 деца, получавали доза, еквивалентна на 600 mg efavirenz веднъж дневно (изчислена според площта на тялото въз основа на телесното тегло) пиковата плазмена концентрация при равновесно състояние (C max) беше 14.1 µM, постоянното ниво на минималната плазмена концентрация (C min) беше 5.6 µM, и площта под кривата (AUC) беше 216 µM·h. Фармакокинетиката на efavirenz при деца е била сходна с тази при възрастни.



Пол, раса, напреднала възраст: Изследванията сочат, че фармакокинетиката на efavirenz е еднаква независимо от пола и расовата принадлежност. Има ограничени данни, внушаващи, че пациентите от Азия и Тихоокеанските острови, вероятно изложени в по-висока степен на efavirenz, но не са показали по-малка поносимост спрямо efavirenz. Фармакокинетични проучвания при пациенти в напреднала възраст не са правени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните тестове за генотоксичност efavirenz не е показал мутагенни или кластогенни свойства.

Efavirenz предизвиква фетална резорбция при плъхове. Малформации са наблюдавани при 3 от 20 плода/новородени на третирани с efavirenz маймуни циномоглус, като даваната доза efavirenz е довела до плазмено ниво, сходно с това при хора. При един от фетусите е наблюдавана аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика, при друг-микроофтальмия, при трети-цепнато небце. При фетусите на плъхове и зайци, третирани с efavirenz, не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномоглус, третирани с дози efavirenz в продължение на >1 година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчаната доза. Билиарната хиперплазия е регресирала след края на приема на лекарствения продукт. Билиарна фиброза е наблюдавана при плъхове. Епизодични конвулсии са наблюдавани при някои маймуни, при които в продължение на > 1 година е прилаган efavirenz в дози, осигуряващи средна площ под кривата 4 до 13 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчаната доза. (виж раздели 4.4 и 4.8)

Проучвания на канцерогенността са показали увеличена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Не са известни механизмите за образуване на туморите, както и потенциалната им значимост при хора.

Проучванията на канцерогенността при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са били отрицателни. Докато канцерогенният потенциал при хора е неизвестен, тези данни предполагат, че клиничната полза от efavirenz надхвърля потенциалния риск от канцерогенност при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium laurylsulphate, lactose monohydrate, magnesium stearate and sodium starch glycolate.

Обвивката на капсулата на STOCRIN 50 mg: gelatine, sodium lauryl sulphate, yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171) and silicon dioxide.



Индиго за отпечатване: cochineal carminic acid (E120), indigo carmine (E132), and titanium dioxide (E171).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални указания на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

STOCRIN® 100 mg - HDPE бутилки с недостъпно за деца полипропиленово затваряне. Бутилките съдържат 30 твърди капсули.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme IDEA, INC
Schaffhauserstrasse 136,
8152 Glattbrugg, Switzerland

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9900369.

9900370.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

14.12.1999г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Месец март 2006 година

