

ИНСТРУКЦИЯ

(для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

СТОКРИН / STOCRIN

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛС-001063-210507

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: СТОКРИН

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Эфавиренз

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые оболочкой

СОСТАВ: Каждая таблетка содержит активного вещества эфавиренза 600 мг.

Вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, гидроксипропилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, опадрай желтый (Opadry® Yellow) {гипромеллоза 6сР (HPMC 2910), титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), макрогол (PEG400)}, воск карнаубы.

ОПИСАНИЕ: Таблетки, капсуловидной формы, покрытые оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «225» на одной стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство.

КОД АТХ: J05AG03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия

Эфавиренз представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Эфавиренз является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы и существенно не ингибирует ВИЧ-2 обратную транскриптазу и ДНК-полимеразы (α , β , γ и δ) клеток человека.

Чувствительность ВИЧ in vitro: клиническая значимость чувствительности ВИЧ-1 к эфавирензу in vitro не установлена. Противовирусная эффективность эфавиренза in vitro оценивалась на лимфобластных клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови и культурах

макрофагов/моноцитов. Концентрация эфавиренза, необходимая для 90 - 95 % ингибирования (IC₉₀₋₉₅) адаптированных к лабораторным условиям штаммов дикого типа и клинических изолятов находится в пределах от 1,7 до ≤ 25 нМ.

Эфавиренз демонстрировал синергическую активность в культуре клеток в комбинации с аналогами нуклеозидов - ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), зидовудином, диданозином и ингибитором протеазы индинавиром.

Устойчивость. Противовирусная эффективность эфавиренза в клеточной культуре в отношении разновидностей вируса с заменами аминокислот в обратной транскриптазе в позициях 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 самой высокой устойчивости к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в позиции 100 (L100I, 17 - 22-кратная резистентность) и лизина на аспарагин в позиции 103 (K103N, 18-33- кратная резистентность). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусов к препарату наблюдалось в отношении разновидностей ВИЧ, экспрессирующих замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в обратной транскриптазе.

K103N являлась наиболее часто наблюдаемой заменой в обратной транскриптазе в вирусных изолятах, полученных от пациентов, у которых отмечалось существенное возрастание количества вирусных частиц после отмены лечения в клинических исследованиях эфавиренза в комбинации с индинавиром или комбинации зидовудина с ламивудином. Также наблюдались замены в обратной транскриптазе в позициях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225, но реже и часто в комбинации с K103N. Тип аминокислотных замен в обратной транскриптазе, связанных с устойчивостью к эфавирензу, не зависел от других противовирусных препаратов, применявшихся в комбинации с эфавирензом.

Перекрестная резистентность. Изучение профилей перекрестной резистентности эфавиренза, невирапина и делавирдина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трем нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Два из трех исследованных делавирдин-устойчивых клинических изолята обладали перекрестной резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в обратной транскриптазе в позиции 236, не обладал перекрестной резистентностью к эфавирензу.

Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеаров периферической крови пациентов, включенных в клинические исследования эфавиренза, у которых терапия была неэффективна, (увеличение количества вирусных частиц) были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предварительно были охарактеризованы как устойчивые к 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 на клеточных культурах, а также обладали чувствительностью к невирапину и делавирдину.

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция

У здоровых добровольцев пиковая концентрация эфавиренза в плазме крови на кровне 1,6 - 9,1 мкМ достигалась через 5 часов после однократного перорального приема препарата в дозах от 100 мг до 1600 мг. Дозозависимое увеличение максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» отмечалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг; при этом пропорциональная зависимость степени увеличения данных показателей от дозы не достигалась, из чего можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время достижения пиковых концентраций в плазме (3-5 часов) не изменилось после многократного приема препарата, и равновесная концентрация в плазме достигалась через 6 - 7 дней.

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

Влияние пищи на всасывание

Эфавиренз может приниматься независимо от приема пищи. Биодоступность однократной дозы эфавиренза 600 мг у здоровых добровольцев увеличивалась при приеме таблеток вместе с пищей с нормальным или высоким содержанием жиров, на 22 % и 17 % соответственно, по сравнению с приемом той же дозы препарата натощак.

Распределение

Эфавиренз в высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 99,5 - 99,75 %), прежде всего с альбумином. У ВИЧ-инфицированных пациентов (N = 9), которые получали эфавиренз в дозах от 200 до 600 мг один раз в сутки в течение, по меньшей мере, одного месяца, концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляла от 0,26 до 1,19 % (в среднем 0,69 %) от соответствующей концентрации в плазме крови. Данный показатель приблизительно в 3 раза превышает концентрацию не связанной с белками (свободной) фракции эфавиренза в плазме крови.

Метаболизм

Клинические исследования и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренз метаболизируется главным образом системой цитохрома P450 до гидроксированных производных, которые затем связываются с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов. В основном данные метаболиты неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* позволяют предположить, что CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфавиренза. Исследования *in vitro* показали, что эфавиренз в концентрациях, соответствующих таковым в плазме, ингибирует изоферменты 2C9, 2C19 и 3A4 системы цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* эфавиренз не ингибировал CYP2E1 и ингибировал CYP206 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих таковые в клинической практике. Было показано, что эфавиренз индуцирует ферменты системы цитохрома P450, что приводит к индукции его собственного метаболизма. При многократном приеме 200 - 400 мг в сутки в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции препарата, чем предполагалось (на 22 - 42 % ниже), и более короткий окончательный период полувыведения - 40 - 55 часов (период полувыведения однократной дозы составляет 52 - 76 часов). Степень индукции CYP3A4 сходна при введении доз эфавиренза 400 мг и 600 мг. Фармакокинетические интерактивные исследования показали, что ежедневный

прием 400 мг или 600 мг эфавиренза в комбинации с индинавиром не являлся причиной дальнейшего снижения площади под кривой индинавира «концентрация-время» в сравнении со случаями, когда назначалась доза эфавиренза 200 мг.

Выведение

Эфавиренз имеет относительно большой окончательный период полувыведения, который составляет от 52 до 76 часов после приема однократной дозы и 40 - 55 часов после длительного применения. В моче обнаруживается приблизительно 14 - 34 % меченой изотопом дозы эфавиренза, менее 1 % дозы эфавиренза выделяется с мочой в неизменном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования по эфавирензу у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились (См. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Почечная недостаточность

Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизменном виде в мочу выделяется менее 1 % дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (См. раздел ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Пол и расовая принадлежность

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

Возраст

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

Дети

Эфавиренз не изучался у детей в возрасте до 3 лет и пациентов с весом менее 13 кг. Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими. 49 детей, получавших дозу эфавиренза, эквивалентную 600 мг (доза рассчитывалась исходя из массы тела), равновесная концентрация C_{max}

составила 14,2 мкМ, равновесная концентрация C_{\min} - 5,6 мкМ и площадь под кривой «концентрация-время» - 218 мкМ x час.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

СТОКРИН применяется в составе комбинированной противовирусной терапии для лечения взрослых, подростков и детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СТОКРИН противопоказан пациентам с клинически значимой гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата.

Эфавиренз не должен применяться одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом и алкалоидами спорыньи, поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной аритмии, длительный седативный эффект или угнетение дыхания).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики.
- Следует соблюдать осторожность при назначении эфавиренза пациентам с заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований эфавиренза у беременных женщин не проводилось. Эфавиренз не следует использовать во время беременности, за исключением случаев, когда его применение необходимо (потенциальная польза для матери превышает риск для плода и нет других соответствующих лечебных альтернатив). Женщинам, принимающим эфавиренз, следует предупреждать беременность. В дополнение к пероральным или другим гормональным противозачаточным средствам следует применять методы барьерной контрацепции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛАКТАЦИИ

Неизвестно, выделяется ли эфавиренз с грудным молоком человека. Поскольку данные исследования на животных свидетельствуют о том, что препарат может проникать в грудное молоко, женщинам, принимающим эфавиренз в период

лактации, кормление грудью не рекомендуется. При любых обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ.

ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ

СТОКРИН не изучался у педиатрических пациентов возрастом младше 3 лет и весом менее 13 кг.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Взрослые: рекомендуемая доза СТОКРИНА в комбинации с ингибитором протеазы и/или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (см. раздел ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ) составляет 600 мг перорально один раз в сутки. СТОКРИН можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА).

Для того, чтобы улучшить переносимость препарата в отношении побочных эффектов со стороны нервной системы, в течение первых двух-трех недель терапии рекомендуется принимать препарат перед сном. Этот режим приема рекомендуется и тем пациентам, у которых продолжают наблюдаться данные симптомы (см. раздел ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

Сопутствующая антиретровирусная терапия: СТОКРИН должен применяться в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (см. раздел ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).

Подростки и дети (17 лет и младше): рекомендуемые дозы СТОКРИНА при применении в комбинации с ингибитором протеазы и/или НИОТ для пациентов в возрасте 17 лет и младше описаны в Таблице 1. СТОКРИН в капсулах может назначаться только тем детям, которые могут глотать капсулы. Применение СТОКРИНА не изучалось в достаточной мере у детей в возрасте менее 3 лет или весом меньше 13 кг.

Таблица 1. Дозы для детей при назначении СТОКРИНа один раз в сутки.

Вес (кг)	Доза СТОКРИНа (мг)
13 до < 15	200
15 до <20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400
От 40 и более	600

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В целом эфавиренз хорошо переносился в клинических исследованиях. Более 9000 пациентов было включено в исследования эфавиренза. В подгруппе, включавшей 1008 взрослых пациентов, получавших 600 мг эфавиренза в сутки в комбинации с ингибиторами протеазы и/или НИОТ в рамках контролируемых клинических исследований, наиболее частыми (по меньшей мере, у 5 % пациентов) связанными с препаратом нежелательными явлениями как минимум средней тяжести, являлись: сыпь (11,6 %), головокружение (8,5 %), головная боль (5,7 %) и повышенная утомляемость (5,5 %). В контрольных группах с высокой частотой наблюдалась тошнота.

Наиболее заметными нежелательными явлениями, связанными с приемом эфавиренза, являлись сыпь и симптомы со стороны нервной системы (см. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ и ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

В клинических исследованиях были выявлены другие, менее распространенные, но характерные для всех исследований и связанные с проводимой терапией побочные эффекты: аллергические реакции, нарушение координации, атаксия, спутанность сознания, ступор, вертиго, рвота, диарея, гепатит, нарушение концентрации, бессонница, тревога, патология сновидений, сонливость, депрессия, возбуждение, нарушение памяти, бредовые состояния, эмоциональная нестабильность, эйфория, галлюцинации и психозы.

Во время клинического применения препарата наблюдались следующие побочные реакции: неврозы, параноидные состояния, судороги, кожный зуд, боль в желудке, нарушение зрения, гинекомастия, гепатит, фотоаллергические дерматиты, перераспределение/накопление жира на задней стороне шеи, молочных железах, животе и забрюшинном пространстве.

Сыпь: в клинических исследованиях у 26 % пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг, наблюдались высыпания на коже, по сравнению с 17 % пациентов в контрольных группах лечения. У 18 % пациентов кожная сыпь была связана с приемом эфавиренза. Выраженная сыпь наблюдалась менее чем у 1 % пациентов, получавших эфавиренз, а 1,7 % пациентов прекратили прием препарата из-за появления сыпи. Полиморфная эритема или синдром Стивена-Джонсона встречались в 0,14 % случаев.

Обычно наблюдаются слабо или умеренно выраженные макулопапулезные кожные высыпания, которые возникают в течение первых двух недель после начала терапии эфавирензом. У большинства пациентов сыпь исчезает при продолжении приема эфавиренза в течение месяца. Эфавиренз может быть повторно назначен пациентам, которые прекратили его прием из-за появления сыпи. При повторном назначении эфавиренза рекомендуется также принимать соответствующие антигистаминные и/или кортикостероидные препараты.

Имеется ограниченный опыт применения эфавиренза у пациентов, которые прекратили принимать другие антиретровирусные средства из группы ННИОТ. Девятнадцать пациентов, которые прекратили принимать невирапин из-за появления сыпи, получали эфавиренз. У девяти из этих пациентов наблюдалась слабо или умеренно выраженная сыпь во время терапии эфавирензом, и у двух пациентов сыпь явилась поводом для прекращения приема препарата.

Симптомы со стороны психики: у некоторых пациентов, получавших эфавиренз, отмечались серьезные нежелательные явления со стороны психики. В контролируемых клинических исследованиях 1008 пациентов получали терапию, включавшую эфавиренз в среднем в течение 1,6 года и 635 пациентов получали контрольную терапию в среднем в течение 1,3 года. Ниже представлены некоторые серьезные нежелательные явления со стороны психики и частота их возникновения.

Симптомы	Терапия, включающая эфавиренз	Контрольная терапия
Тяжелая депрессия	1,6%	0,6%
Суицидальные идеи	0,6 %	0,3 %
Попытки самоубийства, не приведшие к смерти	0,4 %	0 %
Агрессивное поведение	0,4 %	0,3 %
Параноидные реакции	0,4 %	0,3 %
Маниакальные реакции	0,1%	0%

Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию данных серьезных нежелательных явлений со стороны психики с частотой возникновения каждого из вышеперечисленных явлений от 0,3 % для маниакальных реакций до 2,0 % для тяжелой депрессии и суицидальных идей. Также имеются постмаркетинговые данные о случаях смерти в результате суицида, бредовых расстройств и психозоподобном поведении, хотя причина эффектов с приемом эфавиренза не установлена.

Симптомы со стороны нервной системы: у пациентов, получающих эфавиренз в дозе 600 мг в рамках контролируемых клинических исследований, часто наблюдались следующие симптомы: головокружение, бессонница, сонливость, снижение концентрации внимания и патология сновидений, а также встречались и другие нежелательные явления. В контролируемых клинических исследованиях, в которых эфавиренз в дозе 600 мг в сутки назначался в комбинации с другими антиретровирусными препаратами симптомы со стороны нервной системы различной выраженности наблюдались у 19,4 % пациентов по сравнению с 9,0 % пациентов, получавших контрольную терапию. Тяжелые симптомы наблюдались у 2,0 % пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг в сутки и у 1,3 % пациентов, получавших контрольную терапию. В клинических исследованиях 2,1 % пациентов, получавших 600 мг эфавиренза, прекратили терапию вследствие симптомов со стороны нервной системы.

Симптомы со стороны нервной системы обычно наблюдаются в течение первого или второго дня терапии и в большинстве случаев исчезают после первых 2 - 4 недель. В клиническом исследовании ежемесячная частота возникновения как минимум умеренно выраженных симптомов со стороны нервной системы, между 4 и 48 неделями находилась в диапазоне от 5 % до 9 % для пациентов, получавших терапию, включающую эфавиренз, и от 3 % до 5 % для пациентов, получавших контрольную терапию. В исследовании с участием неинфицированных добровольцев характерный симптом со стороны нервной системы возникал в среднем через 1 час после приема препарата и длился в среднем 3 часа. Для того, чтобы улучшить переносимость препарата в отношении данных симптомов, в течение первых недель терапии рекомендуется принимать препарат перед сном. Этот режим приема рекомендуется и тем пациентам, у которых продолжают наблюдаться данные симптомы (см. Раздел 4.2.). Снижение дозы или дробный прием суточной дозы обычно не дают благоприятного эффекта.

Умеренные или тяжелые нежелательные явления, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с режимом терапии, и о которых

сообщалось в клинических исследованиях эфавиренза с рекомендуемой дозой в составе комбинированной терапии (n = 1008), представлены ниже. Частота явлений определяется с помощью следующего допущения: очень частые (> 1/10); частые (> 1/100, < 1/10); нечастые (> 1/1000, < 1/100); редкие (> 1/10000, < 1/1000); очень редкие (< 1/10000).

Нарушение со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность

Нарушения со стороны психики

Часто: беспокойство, депрессия

Редко: склонность к аффекту, агрессивность, эйфория, галлюцинации, мания, параноидальное поведение, суицидальные намерения

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: патология сновидений, расстройство внимания, головокружение, головные боли, бессонница, сонливость

Редко: возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации, спутанность сознания, судороги

Расстройства зрения

Редко: нечеткость зрительного восприятия

Расстройства слуха и лабиринтные нарушения Редко: головокружение

Желудочно-кишечные расстройства Часто: боли в животе, понос, тошнота, рвота Редко: острый панкреатит

Гепатобилиарные нарушения Редко: острый гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани

Очень часто: сыпь Часто: зуд

Редко: экссудативная полиморфная эритема

Общие нарушения

Часто: повышенная утомляемость

Иммунореактивный синдром

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала проведения комбинированной антиретровирусной терапии может увеличиться риск возникновения воспалительных реакций бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций.

Липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жира тела (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 бизона).

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Постмаркетинговое наблюдение выявило дополнительные нежелательные явления, включавшие: параноидные реакции, судороги, гинекомастию, печеночную недостаточность, невроз, фотоаллергический дерматит и перераспределение/накопление жира на задней поверхности шеи, молочных железах, животе и в забрюшинном пространстве.

Дети и подростки: тип и частота нежелательных явлений у детей в целом аналогична таковой у взрослых, за исключением сыпи, которая у детей встречается чаще, чем у взрослых и более выражена. В клиническом исследовании, включавшем 57 детей, которые получали СТОКРИН в течение 48-недельного периода, сыпь наблюдалась у 46 %; тяжелая форма сыпи наблюдалась у 5,3 % детей. Назначение соответствующих антигистаминных препаратов детям до начала терапии эфавирензом с целью профилактики сыпи может быть целесообразным.

Лабораторные показатели

Печеночные ферменты: повышение активности АСТ и АЛТ до уровня, более чем в пять раз превышающего верхнюю границу нормы, отмечалось у 3 % пациентов из 1008, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг в сутки. Сходное повышение наблюдалось у пациентов, получавших контрольную терапию. Среди 156 пациентов, серопозитивных по гепатиту В и/или С, которые получали эфавиренз в дозе 600 мг в сутки, у 7 % активность АСТ и 8 % активность АЛТ более чем в пять раз превысила верхнюю границу нормы. Из 91 пациента, серопозитивных по гепатиту В и/или С, которые получали контрольную терапию, у 5 % активность АСТ и у 4 % активность АЛТ повысилась до этого уровня. Повышение активности ГГТ до уровня, более чем в пять раз превышающего верхнюю границу нормы, наблюдалось у 4 % пациентов, получавших 600 мг эфавиренза, и у 10 % пациентов, серопозитивных по гепатиту В или С. У пациентов, получавших контрольную терапию, частота повышения активности ГГТ до этого уровня

составила 1,5 - 2 % независимо от серологической реакции на гепатит В или С. Изолированное повышение активности ГГТ у пациентов, получающих эфавиренз, могут говорить об индукции ферментов, не связанной с токсическим действием на печень (см. раздел ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Амилаза: в клинических исследованиях, включающих 1008 пациентов, асимптоматическое увеличение уровней амилазы в сыворотке более, чем 1,5 раза по сравнению с нормальным уровнем было выявлено у 10 % пациентов, леченных эфавирензом и у 6 % пациентов, проходящих лечение в контрольных режимах. Клиническая значимость асимптоматических увеличений уровня амилазы неизвестна.

Липиды: у некоторых здоровых добровольцев, получавших эфавиренз, наблюдалось повышение уровня общего холестерина на 10-20 %. Повышение уровня общего холестерина и ЛПВП после приема пищи приблизительно на 20 % и 25 % соответственно, наблюдалось у пациентов, получавших комбинированную терапию эфавиренз + зидовудин + ламивудин, и приблизительно на 40 % и 35 % соответственно у пациентов, получавших эфавиренз + индинавир. Влияние эфавиренза на концентрации триглицеридов и ЛПНП в достаточной степени не изучено. Клиническая значимость описанных данных не установлена (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).

Взаимодействие с тестом на каннабиноиды: эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами, однако имеются сообщения о ложноположительных результатах анализа мочи на каннабиноиды у неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренз. Ложноположительные результаты тестирования наблюдались только при проведении анализа CEDIA DAU Multi-Level THC, который используется для скрининга, и не наблюдались при проведении других анализов на каннабиноиды, включая тесты, применяемые для подтверждения положительных результатов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У некоторых пациентов, случайно принявших эфавиренз в дозе 600 мг два раза в сутки, отмечалось усиление симптомов со стороны нервной системы. У одного пациента наблюдались произвольные мышечные сокращения. В случае передозировки эфавиренза лечение должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих контроль основных показателей жизнедеятельности организма и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Для выведения неабсорбированного препарата можно использовать активированный уголь. Специфического антидота для лечения передозировки эфавиренза не

существует. Поскольку эфавиренз активно связывается с белками, маловероятно, что с помощью диализа возможно значительное удаление препарата из крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Эфавиренз является индуктором CYP3A4. При одновременном применении эфавиренза с другими соединениями, которые являются субстратами для CYP3A4, может наблюдаться снижение их концентраций в плазме крови.

Эфавиренз не должен применяться одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридиллом и алкалоидами спорыньи (Например, эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэргонином), поскольку ингибирование их метаболизма эфавирензом может вызвать серьезные, угрожающие жизни последствия.

Сопутствующие антиретровирусные средства:

Ингибиторы протеазы:

Ампренавир: несмотря на то, что эфавиренз продемонстрировал снижение C_{max} , C_{min} и площадь под кривой «концентрация - время» ампренавира приблизительно на 40 % у взрослых, когда ампренавир назначался в комбинации с ритонавиром, эффект эфавиренза компенсировался фармакокинетическим бустерным эффектом ритонавира. Таким образом, если эфавиренз назначается в комбинации с ампренавиром (600 мг два раза в день) и ритонавиром (100 мг или 200 мг в день) специального подбора дозы не требуется.

Кроме того, когда эфавиренз назначается в комбинации с ампренавиром и нелфинавиром, нет необходимости снижать дозу для других медицинских продуктов. Лечение эфавирензом в комбинации с ампренавиром и саквинавиром не рекомендуется, поскольку данная комбинация вызывает взаимное ослабление действия.

Индинавир: при приеме индинавира (800 мг каждые 8 часов) с эфавирензом (200 мг в сутки) площадь под кривой «концентрация - время» и C_{max} индинавира снизились приблизительно на 31 % и 40 % соответственно. При приеме высоких доз индинавира (1000 мг каждые 8 часов) в комбинации с эфавирензом в дозе 600 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев, площадь под кривой «концентрация - время» и C_{max} индинавира снизились приблизительно на 33-46 % и 39-57 % соответственно в сравнении с данными показателями при приеме только

индинавира в стандартной дозе (800 мг каждые 8 часов). Сходные изменения наблюдались в значениях площади под кривой «концентрация - время» и C_{max} у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших индинавир в дозе 1000 мг каждые 8 часов в комбинации с эфавирензом в дозе 600 мг один раз в сутки в сравнении с данными показателями при приеме только индинавира в дозе 800 мг каждые 8 часов. Поскольку клиническая значимость снижения концентраций индинавира не определена, величина наблюдаемых фармакокинетических взаимодействий должна учитываться при выборе режима терапии, содержащей оба препарата: эфавиренз и индинавир.

При назначении эфавиренза 600 мг один раз в сутки с индинавиром/ритонавиром 800/100 мг дважды в день здоровым добровольцам ($n=14$), площадь под кривой «концентрация - время» и максимальная и минимальная концентрации снижались примерно на 25 %, 50 % и 17 % соответственно в сравнении с терапией, когда индинавир/ритонавир 800/100 мг дважды в день назначались без эфавиренза. Геометрическое значение C_{min} для индинавира (0,33 мг/л) при приеме ритонавира с эфавирензом было выше, чем базовое значение C_{min} (0,15 мг/л), когда принимался один индинавир в дозе 800 мг каждые 8 часов. Фармакокинетические показатели эфавиренза, принимаемого в комбинации с индинавиром/ритонавиром, сравнимы с показателями, которые дает терапия одним эфавирензом (600 мг один раз в день).

При назначении эфавиренза 600 мг один раз в день с комбинацией индинавир/ритонавир 800/100 мг дважды в день ВИЧ-инфицированным пациентам ($n=6$), фармакокинетические показатели индинавира и эфавиренза в основном были сравнимы с этими данными у здоровых добровольцев.

Не требуется подбора специальной дозы при назначении эфавиренза с индинавиром или индинавиром/ритонавиром.

Лопинавир/ритонавир: при назначении в комбинации с эфавирензом в дозе 533/133 мг дважды в день концентрация в плазме лопинавира была схожей с концентрацией лопинавира, когда данная комбинация принималась в дозе 400/100 мг дважды в день без эфавиренза. Увеличение доз лопинавира/ритонавира на 33 % при назначении данной комбинации с эфавирензом должно приниматься во внимание (4 капсулы / 6,5 мл дважды в день вместо 3 капсул / 5 мл дважды в день), поскольку снижение доз может быть нежелательным для пациентов.

Нелфинавир: при использовании в комбинации с эфавирензом у неинфицированных добровольцев, площадь под кривой «концентрация - время» и

C_{\max} нелфинавира увеличились на 20 % и 21 % соответственно. В целом такая комбинация переносилась хорошо. При назначении эфавиренза в комбинации с нелфинавиrom коррекции дозы не требуется.

Ритонавир: при одновременном применении эфавиренза и ритонавира в дозе 500 мг или 600 мг дважды в сутки отмечалась плохая переносимость данной комбинации и более высокая частота возникновения клинических нежелательных явлений (головокружение, тошнота, парестезии и повышение активности печеночных ферментов). Данных по переносимости эфавиренза, назначаемого в комбинации с низкими дозами ритонавира, нет.

Саквинавир: при использовании саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза в сутки в мягких желатиновых капсулах) в комбинации с эфавирензом, площадь под кривой «концентрация - время» и C_{\max} саквинавира уменьшились на 62 % и 50 % соответственно. Применение эфавиренза в комбинации с саквинавиrom в качестве единственного ингибитора протеазы не рекомендуется.

Саквинавир/ритонавир: данные о возможном взаимодействии эфавиренза и комбинации саквинавир + ритонавир отсутствуют.

НИОТ: исследования по оценке взаимодействия между эфавирензом и комбинацией зидовудин + ламивудин проводились у ВИЧ-инфицированных пациентов. Каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Специальные исследования по оценке взаимодействий между эфавирензом и другими НИОТ не проводились. Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия не ожидаются, поскольку метаболизм НИОТ отличается от метаболизма эфавиренза, и поэтому вероятность конкуренции за одни и те же метаболические ферменты и пути выведения мала.

ННИОТ: исследования по оценке применения эфавиренза в комбинации с другими ННИОТ не проводились, поэтому данные о возможных фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействиях отсутствуют.

Противомикробные средства:

Рифампицины: у здоровых добровольцев рифампицин уменьшил площадь под кривой «концентрация - время» эфавиренза на 26 % и C_{\max} на 20 %. При назначении одновременно с рифампицином доза эфавиренза должна быть увеличена до 800 мг/сутки. При назначении одновременно с эфавирензом коррекции дозы рифампицина не требуется. В исследовании с участием здоровых добровольцев эфавиренз вызвал уменьшение площади под кривой «концентрация - время» и C_{\max} рифабутина на 32 % и 38 % соответственно.

Рифабутин какого-либо существенного влияния на фармакокинетику эфавиренза не оказывал. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50 % при одновременном применении с эфавирензом, и что доза рифабутина может быть удвоена для терапевтических схем, в которых рифабутин принимается два или три раза в неделю в комбинации с эфавирензом.

Макролидные антибиотики:

Азитромицин: одновременное назначение однократных доз азитромицина и многократных доз эфавиренза у здоровых добровольцев не привело к какому-либо клинически значимому фармакокинетическому взаимодействию. При назначении азитромицина в комбинации с эфавирензом коррекции доз не требуется.

Кларитромицин: одновременное применение 400 мг эфавиренза один раз в сутки и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов в течение семи дней выявило значительное влияние эфавиренза на фармакокинетику кларитромицина. При одновременном применении с эфавирензом площадь под кривой «концентрация - время» и C_{max} кларитромицина уменьшилось на 39 % и 26 % соответственно, в то время как площадь под кривой «концентрация-время» и C_{max} активного гидроксилированного метаболита кларитромицина увеличилось на 34 % и 49 % соответственно. Клиническая значимость данных изменений кларитромицина в плазме крови не установлена. При приеме эфавиренза в комбинации с кларитромицином у 46 % неинфицированных добровольцев появилась сыпь. При одновременном назначении кларитромицина коррекции доз эфавиренза не требуется. Возможно применение препаратов, альтернативных кларитромицину. Применение других макролидных антибиотиков, включая эритромицин, в комбинации с эфавирензом не исследовалось.

Противогрибковые средства:

Вориконазол: комбинированное лечение эфавирензом в дозе 400 мг в сутки с вориконазолом в дозе 200 мг каждые 12 часов у здоровых добровольцев выявило 2 вида взаимодействия. Устойчивые обычно значения площади под кривой «концентрация - время» и C_{max} вориконазола снизились в исследовании в среднем на 77 % и 61 % соответственно, в то время как устойчивые значения площади под кривой «концентрация - время» и C_{max} эфавиренза увеличились в среднем на 44 % и 38 % соответственно. Назначение вориконазола и эфавиренза вместе противопоказано.

При одновременном назначении флуконазола и эфавиренза здоровым добровольцам, какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. Возможные взаимодействия между эфавирензом и другими противогрибковыми средствами из группы имидазола или триазола, например, итраконазолом и кетоконазолом, не исследовались.

Другие виды взаимодействия

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

Пероральные противозачаточные средства: единственным исследованием в комбинации с эфавирензом компонентом пероральных противозачаточных средств является этинилэстрадиол. Площадь под кривой «концентрация - время» после приема однократной дозы этинилэстрадиола увеличилась на 37 % под влиянием эфавиренза. Каких-либо существенных изменений C_{max} этинилэстрадиола не отмечалось. Клиническая значимость этих эффектов не изучена. Какой-либо зависимости C_{max} или площади под кривой «концентрация - время» эфавиренза от приема однократной дозы этинилэстрадиола не наблюдалось. Возможное взаимодействие между эфавирензом и пероральными противозачаточными средствами изучено недостаточно, поэтому в дополнение к пероральным противозачаточным средствам пациенты должны использовать другие надежные барьерные методы контрацепции.

Противосудорожные средства: данные о возможном взаимодействии между эфавирензом и фенитоином, фенобарбиталом и другими противосудорожными средствами отсутствуют. При одновременном назначении фенитоина и фенобарбитала с эфавирензом возможно снижение или повышение концентраций данных препаратов в плазме крови, поэтому следует проводить периодический мониторинг концентраций в плазме.

Метадон: при исследовании ВИЧ-инфицированных пациентов, которые употребляли внутривенные наркотические средства, одновременное назначение эфавиренза и метадона привело к снижению концентраций метадона в плазме крови и появлению симптомов отмены опиатов. Чтобы облегчить симптомы отмены, доза метадона была увеличена в среднем на 22 %. Пациенты должны находиться под наблюдением с целью выявления симптомов отмены, и в случае

необходимости им может быть увеличена доза метадона для облегчения возникших симптомов.

Зверобой (*Hypericum perforatum*): пациенты, принимающие эфавиренз, не должны принимать продукты, содержащие зверобой, поскольку ожидается, что это может привести к уменьшению концентрации эфавиренза в плазме. Данный эффект обусловлен индукцией CYP23A4 и может привести к потере терапевтической эффективности и развитию резистентности.

Антидепрессанты: при одновременном применении пароксетина и эфавиренза каких-либо клинически значимых изменений фармакокинетических параметров не отмечалось. При использовании пароксетина в комбинации с эфавирензом коррекции доз этих препаратов не требуется. Сертралин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику эфавиренза. Эфавиренз, в свою очередь, уменьшает C_{max} , C_{24} и площадь под кривой «концентрация - время» сертралина на 28,6 - 46,3 %. Дозу сертралина следует увеличить при назначении в комбинации с эфавирензом для компенсации индукции метаболизма сертралина под влиянием эфавиренза. Увеличение дозы сертралина должно проводиться под контролем клинического ответа.

Цетиризин: блокатор H1-гистаминовых рецепторов, цетиризин, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры эфавиренза. Эфавиренз снижает C_{max} цетиризина на 24 %, но не изменяет площадь под кривой «концентрация - время» цетиризина. Не ожидается, что данные изменения имеют клиническое значение. При одновременном назначении эфавиренза и цетиризина коррекции доз данных препаратов не требуется.

Лоразепам: эфавиренз увеличивает C_{max} и площадь под кривой «концентрация - время» лоразепама на 16,3 % и 7,3 % соответственно. Маловероятно, что данные изменения имеют клиническое значение. При одновременном назначении эфавиренза и лоразепама коррекции доз данных препаратов не требуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Эфавиренз не должен использоваться в качестве единственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции, а также не должен добавляться в качестве единственного средства к неэффективной схеме терапии.

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

В случае, если прием какого-либо антиретровирусного препарата в составе комбинированной терапии отменяется в связи с подозрением на

непереносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных препаратов. Прием всех отмененных антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов непереносимости. Прерываемая монотерапия с последующими повторными приемами антиретровирусных препаратов не рекомендуется из-за повышенной вероятности мутагенных вирусов, устойчивых к терапии.

Кожная сыпь: в клинических исследованиях эфавиренза сообщается о легко и умеренно выраженных высыпаниях, которые обычно исчезают при продолжении терапии. Прием соответствующих антигистаминных и/или кортикостероидных препаратов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению сыпи. Тяжелая форма сыпи, сопровождаемая волдырями, влажной десквамацией или образованием язв, наблюдалась менее, чем у 1 % пациентов, принимавших эфавиренз. Экссудативная полиморфная эритема или синдром Стивена-Джонсона встречалась в 0,14 % случаев. Если у пациентов возникает тяжелая форма сыпи, сопровождаемая возникновением волдырей, десквамацией, вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, необходимо немедленно прекратить прием эфавиренза. В случае прекращения терапии эфавирензом необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема других антиретровирусных средств, чтобы избежать появления резистентного к терапии вируса.

Сыпь наблюдалась у 26 детей из 57 (46 %), получавших СТОКРИН в течение 48 недель, у трех пациентов наблюдалась тяжелая форма сыпи. Назначение антигистаминных препаратов до начала терапии эфавирензом у детей с целью профилактики возникновения сыпи может быть целесообразным.

Симптомы со стороны психики: имеются данные о возникновении нежелательных явлений со стороны психики у пациентов, получавших эфавиренз. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики. Также имеются постмаркетинговые данные о случаях суицида, бредовых идеях и психозоподобном поведении. Пациентов необходимо предупредить о том, что, если у них развиваются данные симптомы, они должны немедленно связаться со своим врачом. Врач должен определить возможную связь этих симптомов эфавиренза, и, если эта связь подтверждается, оценить соотношение риска для пациента при продолжении терапии и потенциальной пользы от приема препарата (см. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

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

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

Специальные группы пациентов:

Заболевания печени: в связи с активным влиянием цитохрома P450 на метаболизм эфавиренза и ограниченным клиническим опытом применению эфавиренза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, СТОКРИН следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями печени (см. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ).

Почечная недостаточность: фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако, в связи с тем, что в неизменном виде в мочу выделяется менее 1 % количества эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза.

Пациенты пожилого возраста: поскольку небольшое количество пожилых пациентов включалось в клинические исследования, предположить, что действие препарата на пациентов пожилого возраста отличается от такового у молодых пациентов, не представляется возможным (см. раздел ФАРМАКОКИНЕТИКА).

Дети: применение эфавиренза у детей младше 3 лет или с весом менее 13 кг не исследовалось. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у очень маленьких детей фармакокинетика эфавиренза может быть изменена.

Судороги: у пациентов, получавших эфавиренз, судороги наблюдались крайне редко, включая пациентов с наличием судорог в анамнезе. У пациентов, получающих сопутствующие противосудорожные препараты с преимущественным

метаболизмом в печени, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, необходимо осуществлять периодический контроль их концентраций в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, имеющим судороги в анамнезе (см. раздел С ОСТОРОЖНОСТЬЮ и ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

Печеночные ферменты: у пациентов с диагностируемым или подозреваемым гепатитом В и С в анамнезе и пациентов, принимающих препараты, ассоциирующиеся с токсическим воздействием на печень, рекомендуется проводить регулярный контроль печеночных ферментов. У пациентов с устойчивым увеличением активности сывороточных трансаминаз выше уровня, превышающего в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии эфавирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности (см. раздел ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

Холестерол: у пациентов, принимающих эфавиренз должен проводиться мониторинг холестерина (см. раздел ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

ФОРМА ВЫПУСКА По 30, 60 или 90 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной и закрытый пластмассовой крышкой с устройством против вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ При температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ 3 года.

Не использовать препарат по истечении срока, который обозначен на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК По рецепту.

ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды (адрес: Ваардервег 39, 2031 БН Харлем, Нидерланды / Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands).

Представительство компании: «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк», 121059 Россия, Москва, Площадь Европы, 2, факс (+ 7 495) 941-82-76.