

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 9589 - 9591	разрешение за употреба № 19.06.04.
658/15.06.04	<i>[Signature]</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

STOCRIN^{®†}
(efavirenz, MSD)

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



Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

STOCRIN® 50 mg твърди капсули.

STOCRIN® 100 mg твърди капсули.

STOCRIN® 200 mg твърди капсули.

2. Количествен и качествен състав

STOCRIN® 50 mg съдържа efavirenz 50 mg като активна съставка.

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

STOCRIN® 200 mg съдържа efavirenz 200 mg като активна съставка.

За неактивни съставки виж раздел 6.1

3. Лекарствена форма

Твърди капсули

Твърдите капсули STOСRIN® 50 mg са тъмно жълти и бели, отпечатани с “3805”.

Твърдите капсули STOСRIN® 100 mg са бели, отпечатани с “3807”.

Твърдите капсули STOСRIN® 200 mg са тъмно жълти, отпечатани с “3809”.

4. Клинични данни

4.1. Показния

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 STOСRIN®, 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).

STOCRIN® може да се взима с или без храна (виж раздел 5.2).

С оглед да се подобри поносимостта на нежеланите ефекти от страна на нервната система, препоръчва се взимане на лекарството преди сън през първите две до четири седмици от терапията и при пациенти, при които оплакванията продължават (виж раздел 4.8).

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 kg.

Таблица 1

Педиатричната доза се приема веднъж на ден.

Телесно тегло (kg)	Доза на STOCRIN (mg)
13-15	200
15-20	250
20-25	300
25-32,5	350
32,5-40	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 препоръчваната 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 свързхчувствителност 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 или триазолам, тъй като efavirenz се конкурира с тях за CYP3A4 и може да потисне 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).

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®, лекарствата 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 препарати от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на цялостното антиретровирусно лечение. Противовирусното лечение трябва да се възобнови 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 везикуляция, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет. Ако 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 STOCRIN 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 предците психиатрични симптоми.

Холестерол: При болните, лекувани с efavirenz, трябва да се предвиди проследяване на серумния холестерол (виж раздел 4.8).

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 третират според както е подходящо от клинична гледна точка (виж раздел 4.8).

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 мониторирани 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 хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани 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 трансаминази 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 (Виж раздел 4.8). 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.

Гърчове: рядко са наблюдавани конвулсии при пациенти, получаващи efavirenz, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни медикаменти, метаболизирани предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци.

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 terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, или triazolam (виж 4.3 Противопоказания).

Съпътстващо антиретровирусно лечение

ПИ (PIs)

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 ще 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.

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, 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. В клиничните проучвания с efavirenz дозата на indinavir беше 1000 mg на всеки 8 часа (виж раздел 5.1). Не е нужна корекция на дозата на efavirenz при едновременното му прилагане с indinavir.

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 обърне внимание за 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: При изследване на едновременното приложение на efavirenz 600 mg веднъж дневно вечер преди лягане и ритонавир 500 mg на всеки 12 часа при здрави доброволци, комбинацията не се е понасяла добре и е давала по-чести нежелани реакции (например замаяност, гадене, парестезии) и промени в лабораторните показатели (повишени чернодробни ензими). Комбинацията на efavirenz с ritonavir не се понася добре в проучвания при пациенти; честотата на сериозни нежелани лекарствени реакции (в частност, повишени трансминази) беше най-голяма след приемане на максимална доза от 600 mg ritonavir. При едновременно приложение на efavirenz и ritonavir е необходимо да се следят чернодробните ензими.

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, и увеличи клирънса на rifabutin. 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 трябвало да се имат предвид заместители на кларитромицин.

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

Антимикотични средства:

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

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.

Орални контрацептиви: Правени са проучвания само върху етинилестрадиоловата компонента на оралните контрацептивни препарати. Площта под кривата след еднократна доза етинилестрадиол се повишава от efavirenz (с 37%). 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.

Антиконвулсанти: Няма налични данни за потенциално взаимодействие на efavirenz с фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, или други антиконвулсанти. 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.

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 STOCRIN®. 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 STOCRIN®. 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 на 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 fluoxetine има сходен с paroxetine профил на метаболизиране, и при fluoxetine, подобно на paroxetine, следва да се очаква подобна липса на взаимодействие. Sertraline не е изменил значимо фармакокинетиката на efavirenz. Efavirenz е понижил C_{max} 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

Липсват клинични данни за употребата на efavirenz по време на бременност. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност, включваща подчертан тератогенен ефект (виж раздел 5.3). Следователно, efavirenz не трябва да се използва по време на бременност, с изключение на случаите, когато е крайно необходим (потенциалната полза за майката превишава потенциалния риск за плода и няма други уместни терапевтични възможности). Ето защо жените, които се лекуват с efavirenz трябва да се предпазват от забременяване. Винаги трябва да се използва барьерен метод заедно с други средства за контрацепция (например орални или друг вид хормонални контрацептиви).

Проучвания при плъхове са демонстрирали, че efavirenz се екскретира в майчиното мляко, достигащ 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. Някои здравни експерти препоръчват 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 на 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 болни, лекувани с efavirenz 600 mg дневно в съчетание с ПИ (PI) 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%). Гаденето е било по-често докладвано при контролните групи. Най-съществените нежелани лекарствени реакции при



приложението на efavirenz са кожните обриви и симптомите от страна на нервната система (Виж раздел 4.4).

Други, по-рядко срещани, клинично значими нежелани ефекти, свързани с лечението, докладвани при всички клинични проучвания включват: алергични реакции, нарушена координация, атаксия, объркване, ступор, вертиго, повръщане, диария, хепатит, нарушена концентрация, безсъние, тревожност, кошмарни сънища, сомноленция, депресия, нарушения на мисълта, възбуда, амнезия, делириум, емоционална лабилност, еуфория, халюцинации и психоза.

Допълнителни нежелани ефекти, докладвани при постмаркетинговия опит с медикамента включват невроза, параноидни реакции, конвулсии, пруритус, коремна болка, замъглено зрение, гинекомастия и чернодробна недостатъчност.

Описани са единични случаи на панкреатит, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка с efavirenz. Асимптомно увеличаване на нивата на серумната амилаза беше наблюдавано в значително висок брой пациенти, лекувани с efavirenz 600 mg, отколкото в контролната група пациенти.

Нежеланите лекарствени реакции при деца бяха основно подобни на тези при възрастните. Появата на кожен обрив при децата беше с по-голяма честота и тежест, отколкото при възрастните. Въпреки, че симптомите от страна на нервната система са трудни за докладване при децата, те се явиха по-рядко при децата и бяха основно умерени по тежест.

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%.

Обрив беше докладван при 26 от 57 (46%), лекувани с efavirenz деца в продължение на 48 седмичен период, и беше тежък при 3-ма от пациентите (5.3%). Може да се обсъжда профилактика с подходящи антихистамини преди започване на терапията с efavirenz при деца.

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 препаратите от групата на ННИОТ (NNRTI), е ограничен. С efavirenz са лекувани 19 болни, които се прекъснали лечението със невирапин поради кожен обрив. При 9 от тях



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 контролирани 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 горесизброените 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.

При клинично проучване, включващо 57 деца, 3.5% от пациентите са преживяли симптоми от страна на нервната система с умерена интензивност, преобладаващо замаяност. Нямаше нито едно дете, прекъснало 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 отзвучавал средно за 3 часа. 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). Намаляването на дозата или разделянето и на няколко приема няма полза и не се препоръчва.

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 фациална 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 AST и ALT повече от пет пъти над горната референтна граница е наблюдавано при 3% от 1008 пациенти, лекувани с 600 милиграма efavirenz. Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение. При 156 серопозитивни за HBV и/или HCV пациенти, лекувани с 600 милиграма, се наблюдава повишение на AST нивата при 7% и на ALT нивата при 8% от пациентите повече от пет пъти над горната допустима граница. При 91 HBV и/или HCV позитивни пациенти, лекувани с контролната схема, AST е нараснал до такива стойности при 5% от болните, а ALT – при 4%. Повишение на ГГТП повече от пет пъти над горната референтна граница е установено при 4% от всички лекувани с efavirenz 600 mg и при 10% от HBV или HCV позитивните болни. При контролните пациенти повишение на ГГТП до такива нива е наблюдавано в 1.5-2% от случаите, независимо от Hepatitis B и Hepatitis C серологията. Изолирано повишение на ГГТП при лекувани с efavirenz болни може да се дължи на ензимна индукция без да е свързано с чернодробна токсичност (Виж раздел 4.4).

Липиди: При някои здрави доброволци, третирани с efavirenz, е наблюдавано повишение на общия холестерол с 10-20%. Повишение на общия холестерол след нахранване и HDL-холестерола с приблизително 20% и 25%, съответно, беше наблюдавано при пациенти, лекувани с efavirenz + zidovudine + lamivudine и приблизително 40% и 35%, при пациенти, лекувани с efavirenz + indinavir. Ефектите на efavirenz върху серумните триглицериди и LDL-холестерола не бяха добре характеризирани. Клиничната значимост на тези наблюдения е неясна. (Виж раздел 4.4).

Взаимодействие с канабиноиден тест: Efavirenz не се свързва с канабиноидните рецептори. Могат да бъдат съобщени 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 тестови методи, включващи теста, използван за потвърждаване на позитивните резултати.

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 неволеви мускулни спазми.

Лечението при предозиране с efavirenz трябва да включва общи поддържащи 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. Тъй 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, 117, 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 прогнатовирусни 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 аминокиселинни 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 ННОТ (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 ННОТ (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 ННОТ (NRTIs) пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с ННОТ (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 ННОТ (NRTIs) в стандартни дози на 12 часа.

В Таблица 2 са показани резултатите за ефективност. При анализа на степента на отговор (незавършили се равнява на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите



които завършиха проучването рано 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.

Продължителността на отговора (виж фигури) е измервана като броя дни, считано от деня на първата от две последователни изследвания на HIV-1 RNA, показващи резултат под границата за количествена оценка (< 400 копия на милилитър в 006, < 500 копия на милилитър в ACTG 364), до първия ден на кое да е от следните: първото от две последователни измервания на HIV-RNA, показващо резултати над границата на количествена оценка, прекъсване на проучването или СПИН-дефиниращо събитие.

Таблица 2: Резултати при проучванията за ефективност - 006, ACTG 364 и 020

Study Number/ Treatment Regimens**	n	Responder rates (NC=F**) Plasma HIV RNA				Mean change from baseline-CD4 cell counts	
		< 400 copies/ml* %	(95% C.I.**)	< 50 copies/ml %	(95% C.I.)	cells/mm ³	(S.E.M.**)
Study 006							
48 седмици							
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)
Study ACTG 364							
48 седмици							
EFV+NFV+NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17.9)
EFV+NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21.0)
NFV+NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13.6)
Study 020							
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)

* < 500 copies/ml for ACTG 364

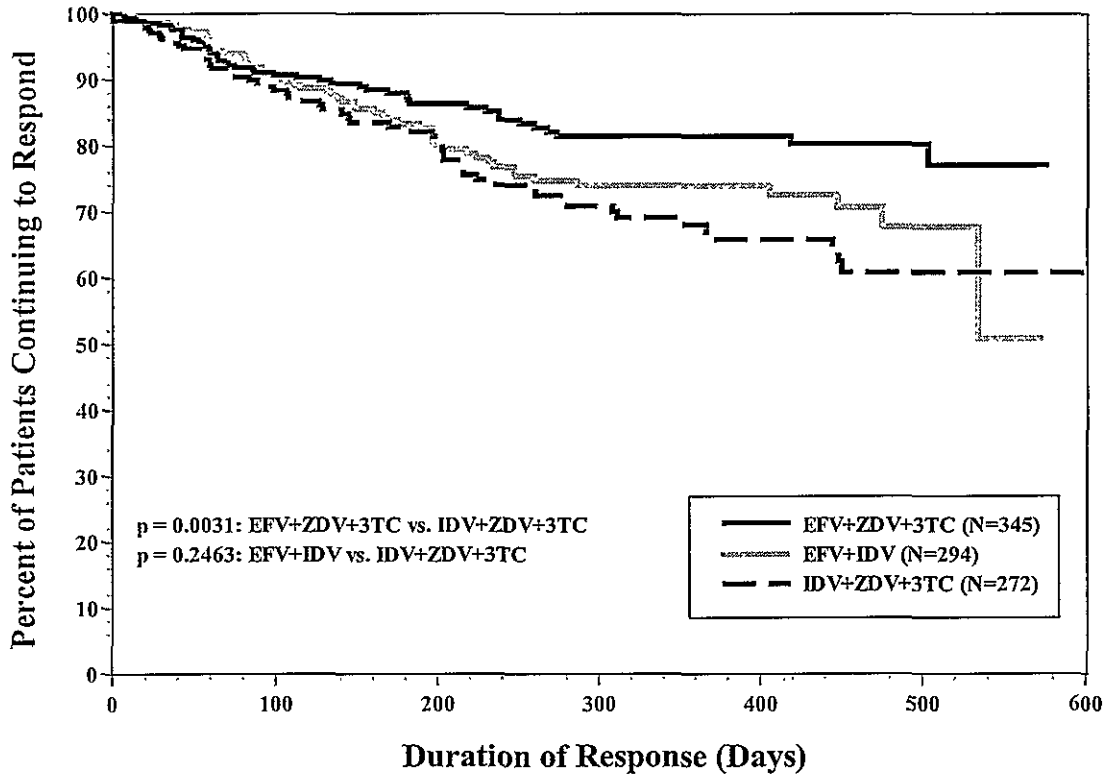
** EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir; ---, not performed; S.E.M., standard error of the mean; NC=F, noncompleter=failure; C.I., confidence interval

При проучване 006 са проследени 1266 пациенти, нелекувани дотогава с ПИ (PIs), ННИОТ (NNRTIs) или ламивудин, от които 614 бяха включени в проучването най-малко 48 седмици преди анализа на резултатите. Въз основа на post hoc подгрупов анализ, и в рамките с efavirenz + zidovudine + lamivudine и в това с indinavir + zidovudine + lamivudine, процентът на пациентите с HIV-RNA по-малко от 400 копия/милилитър на 48-та седмица е бил сходен в подгрупите с различни изходни стойности на HIV-RNA и CD4 клетъчен брой. Процентът на пациентите с HIV-RNA по-малко от 400



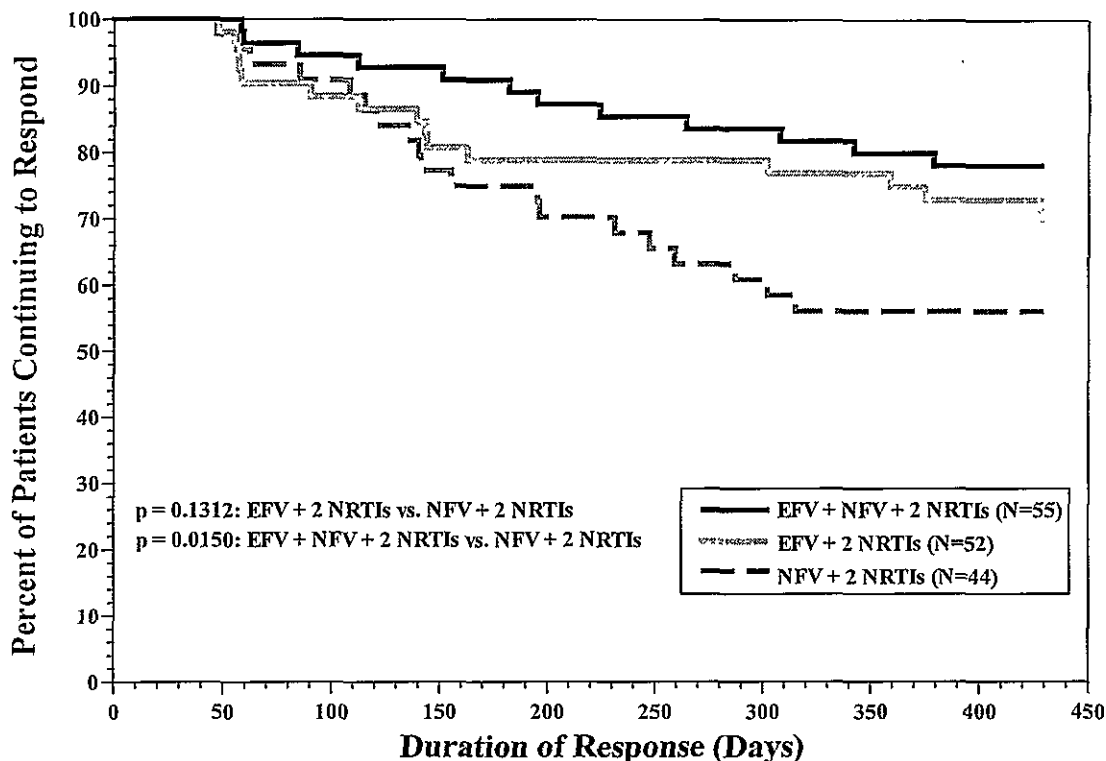
копия/милилитър на 48-та седмица в рамките на лечение с efavirenz + indinavir е бил числено по-нисък при пациентите с изходни стойности на HIV-RNA по-високи от 100 000 копия/милилитър (42%, N=157) и при пациентите с изходни стойности на CD4 клетъчния брой по-нисък от 100 клетки /кубичен милиметър (29%, N=49). Проучването 266-006 не е било планирано да сравни дефинитивно лечебните ефекти сред отделните подгрупи и не е разпределяло лечебните режими по принципа на случайността вътре в подгрупите, следователно, тези резултати трябва да се интерпретират с внимание.

Продължителността на отговора при 911 пациенти, които се достигнали потвърдени HIV-RNA под 500 копия/милилитър е показано по-долу.



В проучването ACTG 364 са наблюдавани 196 пациенти, лекувани преди това с НИОТ (NRTIs), но не и с ПИ (PIs) или ННИОТ (NNRTI). Продължителността на отговора при 151 пациенти, които достигнаха потвърдени HIV-RNA под 400 копия/милилитър е показано по-долу.





В проучване 020 са изследвани 327 пациенти, лекувани с НИОТ (NRTIs), но не и с ПИ (PIs) или ННИОТ (NNRTIs). На лекарите е било разрешено при включването в проучването да променят лечението с нуклеозидния инхибитор. Най-висок процент успех е постигнат при пациентите, при които нуклеозидният инхибитор е сменен в началото на наблюдението.

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 плазмени нива на HIV-RNA под 400 копия на милилитър след 48-седмично лечение, е бил 60% (95%, С.І. 47, 72), и 53% (С.І. 40, 66) въз основа на процента пациенти с плазмени 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 плазмени нива 1,6-9,1 μM се постигат 5 часа след еднократна орална доза от 100 до 1600 mg. Пиковата плазмена 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 плазмена концентрация (3-5 часа) не се променя след многократен прием и равновесни плазмени нива се постигат след 6-7 дни.

При инфектирани с HIV лица при равновесни плазмени нива средната пикова плазмена концентрация, средната минимална плазмена 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 $12,9 \pm 3.7 \mu M$ (29%) [средно±стандартна грешка (% C.V.)], равновесната минимална концентрация C_{min} – $5,6 \pm 3.2 \mu M$ (57%), и площта под кривата AUC – $184 \pm 73 \mu M.h$ (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.

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 изосъзими, 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 С 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 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. 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 lauryl sulphate, 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.

Обвивката на капсулата на STOCRIN 100 mg: gelatine, sodium lauryl sulphate, titanium dioxide (E171) and silicon dioxide.

Обвивката на капсулата на STOCRIN 200 mg: gelatine, sodium lauryl sulphate, yellow iron oxide (E172) 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® 50 mg - HDPE ботилки с недостъпно за деца полипропиленово затваряне. Ботилките съдържат 30 твърди капсули.

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

STOCRIN® 200 mg - HDPE ботилки с недостъпно за деца полипропиленово затваряне. Ботилките съдържат 90 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

STOCRIN® 50 mg - 9900368.

STOCRIN® 100 mg - 9900369.

STOCRIN® 200 mg - 9900370.

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

STOCRIN 50 mg, 100 mg, 200 mg -14.12.1999г.



10. Дата на (частична) актуализация на текста

Месец март 2004 година.

