Стокрин (таблетки)

Код АТХ:

- J05AG03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эфавиренз

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, капсуловидной формы, с гравировкой "225" на одной стороне.

	1 таб.
эфавиренз	600 мг

Вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза 48 мг, целлюлоза микрокристаллическая 240 мг, натрия лаурилсульфат 12 мг, гипролоза 38.4 мг, лактозы моногидрат 249.6 мг, магния стеарат 12 мг.

Состав оболочки: опадрай желтый (гипромеллоза 6cP, титана диоксид, железа оксид желтый, макрогол (PEG400)) 24 мг, воск карнаубский 0.12 мг.

30 шт. - флаконы пластиковые (1) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы пластиковые (1) - пачки картонные.
90 шт. - флаконы пластиковые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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 (IC_{90-95}) 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 является 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 в 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 только 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 нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы также маловероятно вследствие различных участков связывания с мишенью и различных механизмов действия.

Фармакокинетика

Всасывание

У здоровых добровольцев пиковая концентрация эфавиренза в плазме крови на уровне 1.6-9.1 мкМ достигалась через 5 ч после однократного перорального приема препарата в дозах от 100 мг до 1600 мг. Дозозависимое увеличение C_{max} и AUC 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 ч) не изменялось 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}), минимальной концентрации (C_{min}) и AUC имеют линейную зависимость от суточной дозы. У 35 пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз/сут, C_{max} при достижении равновесной концентрации составляла 12.9±3.7 мкМ, C_{min}- 5.6±3.2 мкМ, AUC -184±73 мкМ/ч.

Эфавиренз может приниматься независимо от приема пищи. Прием эфавиренза вместе с пищей может усилить его действие и привести к увеличению частоты побочных реакций. 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. Эфавиренз рекомендуется принимать перед сном на пустой желудок.

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 1 раз/сут 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 гидроксилированных 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 изоферменты 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 изофермент CYP2E1 и ингибировал изоферменты 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/сут в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции препарата, чем предполагалось (на 22-42% ниже) и более короткий окончательный $T_{1/2}$ - 40-55 ч ($T_{1/2}$ однократной дозы составляет 52-76 ч). Степень индукции изофермента 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 является причиной дальнейшего снижения AUC Индинавира в сравнениями со случаями, когда назначалась доза эфавиренза 200 мг.

Выведение

Эфавиренз имеет относительно большой $T_{1/2}$, который составляет от 52 до 76 ч после приема однократной дозы и 40-55 ч после длительного применения. В моче обнаруживается приблизительно 14-34% меченной изотопом дозы эфавиренза, менее 1% дозы эфавиренза выделяется почками в неизменном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетические исследования по эфавирензу у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

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

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

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.

Применение эфавиренза у детей в возрасте до 3 лет и пациентов с весом менее 13 кг не изучалось.

Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими. 49 детей, получавших дозу эфавиренза, эквивалентную 600 мг (доза рассчитывалась исходя из массы тела), C_{max} составила 14.2 мкМ, C_{min}- 5.6 мкМ и AUC 218 мкМ/ч.

Показания к применению:

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

Противопоказания:

— тяжелая степень печеночной недостаточности (функциональный класс С по системе Чайлд-Пью);

— одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом и алкалоидами спорыньи, поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, сердечной аритмия, длительный седативный эффект или угнетение дыхания);

— одновременный прием со стандартными дозами вориконазола, поскольку эфавиренз значительно уменьшает концентрацию вориконазола в плазме крови, в свою очередь вориконазол значительно увеличивает концентрацию эфавиренза в плазме крови;

— одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), поскольку при этом возможно снижение концентрации эфавиренза в плазме крови и снижение его клинического эффекта;

— дети с массой тела менее 40 кг;

— повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью*

— пациенты, имеющие в анамнезе психиатрические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики;

— при назначении эфавиренза пациентам с заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести;

— при назначении эфавиренза пациентам, имеющим судороги (в т.ч. в анамнезе).

Способ применения и дозы:

Внутрь, препарат рекомендуется принимать перед сном на пустой желудок.

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

Дети: препарат Стокрин не изучался у педиатрических пациентов **возрастом младше 3 лет и массой тела менее 13 кг.**

Взрослые: по 600 мг 1 раз/сут в составе комбинированной терапии с ингибиторами протеазы и/или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

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.

Сопутствующая антиретровирусная терапия: препарат Стокрин должен применяться в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

Подростки и дети (17 лет и младше) с массой тела более 40 кг: по 600 мг 1 раз/сут в составе комбинированной терапии с ингибитором протеазы и/или НИОТ.

Препарат Стокрин в таблетках может назначаться только тем детям, которые могут глотать таблетки. Применение препарата Стокрин не изучалось в достаточной мере у **детей в возрасте менее 3 лет или массой тела меньше 13 кг. Детям в возрасте от 3 лет и старше с массой тела от 13 до 40 кг** рекомендуется назначать препарат Стокрин в дозировке 200 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика эфавиренза у **пациентов с почечной недостаточностью** не изучалась, однако в связи с тем, что в неизменном виде почками выделяется менее 1% дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У **пациентов с заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести** не требуется изменение дозы эфавиренза. При этом пациенты должны тщательно наблюдаться на наличие возникновения нежелательных побочных реакций, особенно со стороны нервной системы.

Побочное действие:

В целом эфавиренз хорошо переносился в клинических исследованиях. Более 9000 пациентов было включено в исследование эфавиренза. В подгруппе включавшей 1008 взрослых пациентов, получавших 600 мг эфавиренза/сут в комбинации и 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 наблюдались тошнота. Наиболее заметными нежелательными явлениями, связанными с приемом эфавиренза, являлись сыпь и симптомы со стороны нервной системы.

В клинических исследованиях были выявлены другие, менее распространенные, но характерные для всех исследований и связанные с проводимой терапией побочные эффекты: аллергические реакции, нарушение координации движений, 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.

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 Стивина-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. 19 пациентов, которые прекратили принимать невирапин из-за появления сыпи, получали эфавиренз. У 9 из этих пациентов наблюдалась слабо или умеренно выраженная сыпь во время терапии эфавирензом, и у 2 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 данных 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/сут 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/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 ч после приема препарата и длился в среднем 3 ч. 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. 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 (≥ 1/10 000, < 1/1000); очень редкие (< 1/10 000).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - повышенная чувствительность.

Нарушения психики: часто - беспокойство, депрессия; редко - склонность к аффекту, агрессивность, эйфория, галлюцинации, мания, параноидальное поведение, суицидальные намерения;

Со стороны нервной системы: часто - патология сновидений, расстройство внимания, головокружение, головные боли, бессонница, сонливость; редко - возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, спутанность сознания, судороги/

Со стороны органа зрения: редко - нечеткость зрительного восприятия.

Со стороны органа слуха: редко - вертиго

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - острый гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь; часто - зуд; редко - экссудативная полиморфная эритема.

Общие расстройства: 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 перифирического и лицевого подкожного жира, увеличение внутрибрюшинного и внутреннего жира, гипертрофию груди и аккумуляция жира в задней части шеи (горб бизона).

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

В **пострегистрационный период** наблюдались следующие побочные реакции: неврозы, параноидальные состояния, мозжечковая атаксия и нарушение равновесия, судороги, кожный зуд, боль в желудке, нарушение зрения, приливы, гинекомастия, печеночная недостаточность, фотоаллергические дерматиты, панкреатит, перераспределение/накопление жира на задней стороне шеи, молочных железах, животе и в забрюшинном пространстве, шум в ушах и тремор.

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 препарат Стокрин в течение 48-недельного периода, сыпь наблюдалась у 46%; тяжелая форма сыпи наблюдалась у 53% детей. Назначение соответствующих антигистаминных препаратов детям до начала терапии эфавирензом с целью профилактики сыпи может быть целесообразным.
Лабораторные показатели

Печеночные ферменты: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до уровня, более чем в пять раз превышающего верхнюю границу нормы, отмечалось у 3% пациентов из 1008, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг/сут. 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/сут, у 7% активность АСТ и у 8% активность АЛТ более чем в 5 раз превысила верхнюю границу нормы. Из 91 пациента, серопозитивных по гепатиту В и/или С, которые получали контрольную терапию, у 5% активность АСТи у 4 % активность АЛТ повысилась до этого уровня. Повышение активности глутамилтранспептидазы (ГГТ) до уровня, более чем в пять раз превышающего верхнюю границу нормы, наблюдалось у 4% всех 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.

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, принимающих эфавиренз 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 липопротеинов высокой плотности (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 липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в достаточной степени не изучено. Клиническая значимость описанных данных не установлена.

Передозировка:

У некоторых пациентов, случайно принявших эфавиренз в дозе 600 мг 2 раза/сут, отмечалось усиление симптомов со стороны нервной системы. У одного пациента наблюдались непроизвольные 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и хорошо контролируемых исследований эфавиренза у беременных женщин не проводилось. Эфавиренз не следует использовать при 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Эфавиренз не должен применяться одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридилом и алкалоидами спорыньи (например, эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэргоновином), 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 AUC 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 2 раза/сут) и ритонавиром (100 или 200 мг/сут) 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 ч) с эфавирензом (200 мг/сут) AUC C_{max} индинавира снизились приблизительно на 31% и 40% соответственно. При приеме высоких доз индинавира (1000 мг каждые 8 ч) в комбинации с эфавирензом в дозе 600 мг 1 раз/сут у здоровых добровольцев, площадь AUC 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 AUC и C_{max} у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших индинавир в дозе 1000 мг каждые 8 ч в комбинации с эфавирензом в дозе 600 мг 1 раз/сут в сравнении с данными показателями при приеме только индинавира в дозе 800 мг каждые 8 ч. 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 1 раз/сут с индинавиром/ритонавиром 800/100 мг дважды в день здоровым добровольцам (n=14), AUC и C_{max} и C_{min} 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 ретонавира с эфавирензом был выше чем базовое значение C_{min} (0.15 мг/л), когда принимался 1 индинавир в дозе 800 мг каждые 8 ч. Фармакокинетические показатели эфавиренза, принимаемого в комбинации с индинавиром/ритонавиром, сравнимы с показателями, которые дает терапия одним эфавирензом (600 мг 1 раз/сут).

При назначении эфавиренза 600 мг 1 раз/сут в комбинации с 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 2 раза/сут концентрация в плазме лопинавира была схожей с концентрацией лопинавира, когда данная комбинация принималась в дозе 400/100 мг 2 раза/сут без эфавиренза. Увеличение доз лопинавира/ритонавира на 33% при назначении данной комбинации с эфавирензом должно приниматься во внимание (4 таб./6.5 мл 2 раза/сут вместо 3 таб./5 мл2 раза/сут), поскольку снижение доз может быть нежелательным для пациентов.

Нелфинавир: при использовании в комбинации с эфавирензом у неинфицированных добровольцев AUC и C_{max} нелфинавира увеличились на 20% и 21%, соответственно. В целом такая комбинация переносилась хорошо. При назначении эфавиренза в комбинации с нелфинавиром коррекции дозы не требуется.

Ритонавир: при одновременном применении эфавиренза и ритонавира 500 мг или 600 мг 2 раза/сут 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/сут в мягких желатиновых капсулах) в комбинации с эфавирензом, AUC и C_{max} саквинавира уменьшились на 62% и 50%, соответственно. Применение эфавиренза в комбинации с саквинавиром 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 AUC эфавиренза на 26% и C_{max} на 20%. При назначении одновременно с рифампицином доза эфавиренза должна быть увеличена до 800 мг/сут. При назначении одновременно с эфавирензом коррекции дозы рифампицина не требуется. В исследовании с участием здоровых добровольцев эфавиренз вызвал уменьшение AUC 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 2 или 3 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 1 раз/сут и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч в течение семи дней выявило значительное влияние эфавиренза на фармакокинетику кларитромицина. При одновременном применении с эфавирензом AUC и C_{max} кларитромицина уменьшились на 39% и 26%, соответственно, в то время как AUC и C_{max} активного гидроксилированного метаболита кларитромицина увеличились на 34% и 49%, соответственно. Клиническая значимость данных изменений концентраций 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/сут с вориконазолом в дозе 200 мг каждые 12 ч у здоровых добровольцев выявило 2 вида взаимодействия. Устойчивые обычно значения AUC и C_{max} вариконазола снизились в исследовании в среднем на 77% и 61% соответственно, в то время как устойчивые значения AUC и C_{max} эфавиренза увеличились в среднем на 44% и 38% соответственно. Назначение вориконазала 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 исследованным в комбинации с эфавирензом компонентом пероральных противозачаточных средств является этинилэстрадиол.AUC 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 AUC 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 продырявленный (Hypericum perforatum): пациенты, принимающие эфавиренз, не должны принимать препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный, поскольку ожидается, что это может привести к уменьшению концентрации эфавиренза в плазме. Данный эффект обусловлен индукцией изофермента 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}, C24 и AUC сертралина на 28.6-46.3%. Дозу сертралина следует увеличить при назначении в комбинации с эфавирензом для компенсирования индукции метаболизма сертралина под влиянием эфавиренза. Увеличение дозы сертралина должно проводиться под контролем клинического ответа.

Цетиризин: блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, цетиризин, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры эфавиренза. Эфавиренз снижает C_{max} цетиризина на 24%, но не изменяет AUC цетирзина. При одновременном назначении эфавиренза и цетиризина коррекции доз данных препаратов не требуется.

Лоразепам: эфавиренз увеличивает C_{max} и AUC 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 меры 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 с препаратом Стокрин 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 ГКС препаратов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению сыпи. Тяжелая форма сыпи, сопровождаемая волдырями, 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 с 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 препарат 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.

Симптомы со стороны нервной системы: у пациентов, получающих эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз/сут 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.

Заболевания печени: в связи с активным влиянием цитохрома P450 на метаболизм эфавиренза и ограниченным клиническим опытом применению эфавиренза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, препарат Стокрин следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями печени.

Почечная недостаточность: фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако, в связи с тем, что в неизменном виде почками 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.

Дети: применение эфавиренза у детей младше 3 лет или с массой тела 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.

Печеночные ферменты: у пациентов с диагностируемым или подозреваемым гепатитом B и C 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.

Холестерин: у пациентов, принимающих эфавиренз должен проводиться мониторинг холестерина.

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 CEDIADAUMulti-LevelTHC, который используется для скрининга, и не наблюдались при проведении других анализов на каннабиноиды, включая тесты, применяемые для подтверждения положительных результатов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований, направленных на изучение влияния на способность вождения автомобиля и работы с

устройствами. Эфавиренз может вызывать головокружение, нарушение внимания, и/или бессонницу. Пациентов следует предупредить, что если у них появятся любые из этих симптомов, им следует избегать вождения автомобиля и управления устройствами.

При нарушениях функции почек

Фармакокинетика эфавиренза у **пациентов с почечной недостаточностью** не изучалась, однако в связи с тем, что в неизменном виде почками выделяется менее 1% дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза

При нарушениях функции печени

У **пациентов с заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести** не требуется изменение дозы эфавиренза. При этом пациенты должны тщательно наблюдаться на наличие возникновения нежелательных побочных реакций, особенно со стороны нервной системы.

Применение в пожилом возрасте

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.

Применение в детском возрасте

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

Подростки и дети (17 лет и младше) с массой тела более 40 кг: по 600 мг 1 раз/сут в составе комбинированной терапии с ингибитором протеазы и/или НИОТ.

Препарат Стокрин в таблетках может назначаться только тем детям, которые могут глотать таблетки. Применение препарата Стокрин не изучалось в достаточной мере у **детей в возрасте менее 3 лет или массой тела меньше 13 кг. Детям в возрасте от 3 лет и старше с массой тела от 13 до 40 кг** рекомендуется назначать препарат Стокрин в дозировке 200 мг.

Условия хранения:

Препарат хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Stokrin_tabletki