

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Эфавиренз

Склад

діюча речовина: 1 капсула містить ефавірензу 50 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип С); натрію лаурилсульфат; вода очищена; лактоза, моногідрат; магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група

Противірусні засоби для системного застосування.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Код АТС J05A G03.

Показання

У складі комбінованої терапії ВІЛ-інфекції типу I у дорослих та дітей.

Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини або інших компонентів, що входять до складу препарату.

Ефавіренз не слід призначати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (рівень С за шкалою Child-Pugh).

Ефавіренз не слід приймати разом з терфенадином, астемізолом, цизапридом, мідазоламом, триазоламом, пімозидом, бепридиллом або алкалоїдами ріжків (наприклад ерготаміном, дигідроерготаміном, ергоновіном і метилергоновіном) у зв'язку з конкуренцією ефавірензу за СYP3A4 (він може призвести до гальмування метаболізму цих лікарських засобів або до виникнення можливості серйозних та/чи тяжких ускладнень: серцевих аритмій, довготривалого седативного ефекту, пригнічення дихання) чи з алкалоїдами *SekaleCornutum* (наприклад ерготаміном, дигідроерготаміном, ергоновіномметилерготаміном).

Одночасний прийом із препаратами рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericumperforatum*), через можливе зниження концентрації у плазмі крові й зменшення клінічної ефективності Ефавірензу.

Спосіб застосування та дози

Лікування повинен проводити лікар, який має досвід терапії ВІЛ-інфекції.

Препарат приймають разом з інгібіторами протеаз (ІП) чи/або нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ).

Рекомендовано приймати Ефавіренз натще. Встановлено зростання концентрації ефавірензу в плазмі крові при призначенні препарату з їжею, що може призвести до збільшення частоти виникнення побічних ефектів.

Для поліпшення переносимості небажаних явищ з боку нервової системи рекомендується приймати препарат перед сном.

Дорослі. Рекомендована доза препарату становить 600 мг на добу.

Корекція дози при одночасному застосуванні з вориконазолом. Підтримуючу дозу вориконазолу потрібно збільшити до 400 мг кожні 12 годин, а дозу Ефавірензу зменшити на 50 %, тобто до 300 мг один раз на день. Якщо лікування вориконазолом припинено, початкову дозу Ефавірензу потрібно відновити.

Якщо Ефавіренз призначають разом з *рифампіцином*, дозу ефавірензу потрібно збільшити до 800 мг/добу (у дорослих).

Діти та підлітки віком від 3 до 17 років. Рекомендовану дозу препарату визначають з урахуванням маси тіла пацієнта згідно з таблицею. Ефавіренз, капсули, можна давати тільки тим дітям, яким не важко ковтати тверду желатинову капсулу.

Маса тіла пацієнта	Рекомендована доза
Більше 40 кг	600 мг один раз на день
Від 32,5 до 40 кг	400 мг
Від 25 до 32,5 кг	350 мг
Від 20 до 25 кг	300 мг
Від 15 до 20 кг	250 мг
Від 13 до 15 кг	200 мг

Альтернативний метод для дітей від 3 років або з масою тіла >13 кг та дорослих, які не можуть ковтати тверду желатинову капсулу рекомендується застосовувати ефавіренз у формі розчину орального.

Можливо застосування вмісту капсули з невеликою кількістю їжі, вміст капсули змішують з яблучним пюре, виноградним желе, йогуртом або дитячим харчуванням. Капсулу потрібно обережно розкрити, щоб частки вмісту не потрапили у повітря. Рекомендовано тримати капсулу кришечкою вертикально вгору, відділити кришечку від самої капсули та змішати вміст капсули з їжею у невеликій ємності. Застосувати потрібно як можна скоріше, не більше, ніж протягом 30 хвилин після змішування. Після застосування суміші з ефавірензом необхідно додатково невелику кількість (приблизно 2 чайні ложки) їжі додати в пусту ємність в якій була приготована суміш, для того щоб залишки лікарського засобу були отримані пацієнтом. Після застосування суміші з ефавірензом не можна їсти протягом двох годин, як мінімум.

Ниркова недостатність. Фармакокінетика ефавірензу у пацієнтів з нирковою недостатністю не вивчалась, однак у зв'язку з тим, що в незміненому вигляді з сечею виділяється менше 1% дози ефавірензу, порушення функції нирок не повинно істотно впливати на процес елімінації препарату.

Захворювання печінки. Пацієнти з захворюванням печінки легкого та середнього ступеня тяжкості можуть одержувати стандартну рекомендовану дозу ефавірензу. Пацієнтів слід ретельно обстежити щодо небажаних явищ, пов'язаних з прийомом препарату, особливо симптомів з боку нервової системи.

Побічні реакції

Найбільш поширеними побічними ефектами при прийомі препарату ефавірензу були висипи, нудота, головний біль та втома.

У пацієнтів, які приймали препарат, були зафіксовані сильні психічні відхилення у вигляді депресивного стану, появи думок про самогубство, маячні, агресивної поведінки, параноїдальних та маніакальних реакцій. Потрібно звертати увагу на те, що психічні відхилення частіше спостерігаються у тих пацієнтів, які мали раніше депресії чи будь-які відхилення психічного стану.

З боку нервової системи.

Церебральні порушення, запаморочення, головний біль, порушення сну (безсоння, сонливість), судоми, розлади мислення, тремор.

Симптоми з боку нервової системи звичайно спостерігаються протягом першого або другого дня терапії та у більшості випадків зникають після 2-4 тижнів. Симптоми з боку нервової системи можуть зустрічатися частіше, якщо препарат приймають разом з їжею, можливо, внаслідок підвищених концентрацій ефавірензу в плазмі крові. Для того щоб поліпшити переносимість цих симптомів, протягом перших тижнів терапії рекомендується приймати препарат перед сном. Цей режим прийому рекомендують і тим пацієнтам, у яких продовжують спостерігатися ці симптоми. Зниження дози або дробний прийом добової дози, зазвичай не дають сприятливого ефекту.

З боку психіки.

Патологічні сновидіння, сильна депресія, неспокій, агресивна поведінка, суїцидальні думки/спроби, параноїдальні та маніакальні реакції, галюцинації, марення, психози, не смертельні спроби самогубства, ейфорія, вплив на лабільність, сплутаний стан, розлади уваги, амнезія, атаксія, порушення координації, омана, невроз, завершене самогубство.

Пацієнти, що мають в анамнезі психічні розлади, перебувають у групі підвищеного ризику щодо розвитку даних серйозних небажаних явищ з боку психіки із частотою виникнення кожного із зазначених вище явищ від 0,3 % для маніакальних реакцій до 2 % для тяжкої депресії й суїцидального мислення. Також є постмаркетингові дані про самогубства, маячні ідеї та психозоподібну поведінку.

З боку імунної системи.

Алергія.

З боку органів зору.

Затуманення зору.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Гінекомастія.

Шкіра та підшкірні тканини.

Висип, свербіж, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, фотоалергічний дерматит.

Звичайно спостерігаються макулопапульозні шкірні висипання легкого й середнього ступеня тяжкості, що виникають протягом перших двох тижнів після початку терапії ефавірензом. У більшості пацієнтів висип зникає при продовженні прийому препарату протягом одного місяця. Можливе повторне призначення препарату пацієнтам, які припинили його прийом через появу висипань. При повторному призначенні препарату рекомендується також призначати й відповідні антигістамінні та/або кортикостероїдні препарати.

Гастроінтестинальна система.

Біль у животі, діарея, нудота, блювання, панкреатит.

З боку органів слуху.

Дзвін у вухах, запаморочення.

Серцево-судинна система.

Тахікардія.

Гепатобіліарна система.

Гострий гепатит, печінкова недостатність.

Загальні розлади.

Втома.

Синдром реактивації імунної системи. У пацієнтів, інфікованих ВІЛ, з тяжким імунодефіцитом під час призначення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) можуть почастишати запальні реакції на безсимптомний та залишковий опортуністичний патоген.

Ліподистрофія та метаболічні порушення. Вважається, що КАРТ призводить до перерозподілу у жирових відкладень (ліподистрофії) в інфікованих ВІЛ пацієнтів, що включає втрату периферичної та лицьової підшкірножирової клітковини, збільшення інтраабдомінального та вісцерального жирового шару, гіпертрофію молочних залоз та накопичення жиру в спинно-шийному відділі (горб буйвола).

КАРТ пов'язують із такими метаболічними порушеннями, як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія.

Остеонекроз. Є повідомлення про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із загальновідомими факторами ризику, СНІДом або у тих, хто тривалий час знаходиться на КАРТ. Частота виникнення цих випадків невідома.

Відхилення лабораторних показників.

Печінкові ферменти.

Підвищення рівня АЛТ та АСТ, гамаглутамілтрансферази (ГГТ). Ізольоване підвищення ГГТ може бути ознакою індукції ферментів.

Амілаза.

Безсимптомне підвищення концентрацій амілази в сироватці крові. Клінічне значення асимптоматичного підвищення концентрацій амілази в сироватці крові невідоме.

Ліпіди.

Підвищення рівнів загального холестерину, холестеринуліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів. Розміри змін рівня ліпідів можуть піддаватися впливу таких факторів, як тривалість лікування, й інших компонентів антиретровірусної терапії.

Взаємодія з тестом на канабіноїди. Ефавіренз не зв'язується з канабіноїдними рецепторами, однак є повідомлення про хибнопозитивні результати аналізу сечі на канабіноїди у пацієнтів, які одержували ефавіренз. Хибнопозитивні результати тестування спостерігалися тільки при проведенні аналізу CEDIA DФU Multi-Level THC, що використовується для скринінгу, і не спостерігалися при проведенні інших аналізів на канабіноїди, включаючи тести, що застосовуються для підтвердження позитивних результатів.

Постмаркетингове спостереження виявило додаткові небажані явища, що зустрічалися в пацієнтів, які одержували антиретровірусну терапію, що включала ефавіренз: маячні ідеї, печінкову недостатність, невроз, фотоалергічний дерматит, психоз і вдала спроба самогубства.

Діти. Небажані явища у дітей у більшості випадків аналогічні таким, які спостерігаються у дорослих. У дітей висипання зустрічаються частіше, ніж у дорослих, і частіше бувають вищого ступеня тяжкості. Призначення відповідних антигістамінних препаратів до початку терапії Ефавірензом з метою профілактики висипань може бути доцільним. Незважаючи на те, що

маленьким дітям важко описувати симптоми з боку нервової системи, такі симптоми зустрічаються в дітей рідше та у більшості випадків помірного ступеня. Спостерігались симптоми з боку нервової системи помірної інтенсивності, головним чином – запаморочення. Виражені симптоми не були відзначені в жодної дитини, і жодна з них не була змушена припинити прийом препарату через розвиток симптоматики з боку нервової системи.

Передозування

У пацієнтів, які помилково прийняли 600 мг Ефавірензу двічі на день, виникали симптоми порушення нервової системи (один пацієнт мав скорочення м'язів, які відбувалися не з його волі).

Оскільки Ефавіренз легко зв'язується з білками, діаліз не ефективний.

Лікування. Складається з моніторингу основних показників життєдіяльності та загальних заходів підтримки пацієнта. Для швидшого виведення Ефавірензу можна застосовувати активоване вугілля.

Специфічного антидоту немає.

Застосування в період вагітності або годування груддю

Вагітність повинна бути виключена під час комплексної терапії, до якої входить Ефавіренз (під час дослідів на приматах препарат проявляв тератогенну та ембріотоксичну дію). Перед початком лікування жінки репродуктивного віку повинні тестуватися на вагітність. Під час терапії вони повинні застосовувати методи бар'єрної контрацепції разом з іншими методами контрацепції.

Під час вагітності лікування ефавірензом у складі комплексної терапії допустиме тільки у тих випадках, коли можлива користь виправдовує потенційний ризик.

Адекватних і добре контрольованих досліджень застосування ефавірензу вагітними жінками не проводилось. Постмаркетингові дані взяті з журналу спостережень за вагітностями на тлі антиретровірусної терапії, говорять про те що у більш ніж 200 вагітних не було відзначено будь-яких вад розвитку плода. Ретроспективно в журнал спостережень було занесені відомості про одиничні випадки вад розвитку нервової трубки, однак зв'язок із прийомом препарату доведений не був.

Грудне вигодовування не рекомендоване у зв'язку з потенційним ризиком передачі вірусу від матері до дитини. До того ж, досліді на щурах продемонстрували, що ефавіренз екскретується з грудним молоком.

Жінкам, які застосовують препарат у період лактації, необхідно припинити годування груддю.

Під час лікування необхідно інформувати пацієнта, що прийом препарату не запобігає зараженню вірусом імунодефіциту людини через статевий контакт або через заражену кров і не виліковує від ВІЛ-інфекції, тому у пацієнтів зберігається ризик розвитку розгорнутої картини хвороби з пригніченням імунітету та виникненням опортуністичних інфекцій і злоякісних новоутворень.

Діти

Протипоказаний дітям віком до 3 років або з масою тіла менше 13 кг.

Особливості застосування

Немає достатніх клінічних даних про застосування Ефавірензу хворим на вираженій стадії ВІЛ-інфекції, а саме: в пацієнтів із кількістю CD 4-клітин < 50 в 1 мм^3 , а також при неефективності терапії інгібітором протеази. Перехресна резистентність між ефавірензом та інгібіторами протеази не відзначалася, однак на сьогодні немає достатніх даних про ефективність комбінованої терапії на основі інгібітору протеази після відсутності клінічного ефекту від застосування комбінованої терапії, що містить ефавіренз.

У пацієнтів, які приймають Ефавіренз, потрібно перевіряти:

- рівень холестерину;
- рівень ліпідів сироватки та глюкози крові (бо комбінована протівірусна терапія може призвести до перерозподілу жирів – ліпоатрофії);
- показники печінкових проб.

Ефавіренз не слід застосовувати як єдиний засіб для лікування ВІЛ-інфекції, а також цей препарат не потрібно додавати як єдиний засіб до неефективної терапії. Як і у випадку інших ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, резистентний вірус проявляється дуже швидко, коли ефавіренз застосовують як монотерапію. При виборі нового антиретровірусного засобу для застосування в комбінації з ефавірензом необхідно враховувати можливість перехресної резистентності вірусу.

При призначенні препаратів одночасно з Ефавірензом лікарі повинні звернутися до інструкції для застосування цих препаратів.

Одночасне застосування ефавірензу з фіксованою комбінацією емтрицитабіну та тенофовіру дезопроксил фуматату не рекомендоване.

Пацієнтів необхідно попередити про те, що отримувана ними антиретровірусна терапія, що включає ефавіренз, не запобігає ризику передачі ВІЛ через сексуальні контакти або кров. Пацієнти повинні продовжувати вживати відповідних запобіжних заходів.

У разі якщо прийом якого-небудь антиретровірусного препарату в складі комбінованої терапії відмінюється у зв'язку з підозрою на непереносимість, необхідно серйозно розглянути можливість одночасної відміни всіх антиретровірусних препаратів. Прийом всіх відмінених антиретровірусних препаратів потрібно відновити відразу після зникнення симптомів непереносимості. Імунотерапія із частими перервами та подальшими повторними прийомами антиретровірусних препаратів не рекомендується через підвищену ймовірність виникнення мутантних вірусів, стійких до терапії.

Висип. У клінічних дослідженнях ефавірензу повідомляли про випадки легкого або помірного висипу, яких зазвичай минає по мірі продовження терапії. Відповідні антигістамінні препарати та/або кортикостероїди можуть покращити непереносимість і прискорити лікування висипу. У дуже невеликої кількості пацієнтів, як повідомлялось, були висипи важкого ступеню – з утворенням пухирів, вологим лущенням шкіри або появою виразок. Випадки поліморфної еритеми або синдрому Стівена-Джонсона виникали у приблизно у 0,1% пацієнтів. Застосування ефавірензу слід одмінити при виникненні важкого висипу з утворенням пухирів, лущенням шкіри, ураженням слизової оболонки або появою лихоманки. Якщо лікування ефавірензом припинено, також має бути прийнято рішення про до припинення лікування іншими препаратами, які входили в антиретровірусну схему, це необхідно зробити задля запобігання виникнення вірусів стійких до терапії.

Досвід застосування ефавірензу пацієнтами, які припинили лікування іншими ненуклеозидними інгібіторами зворотної траскриптази, у зв'язку з проявами висипу важкого ступеню, яка становила загрозу для життя пацієнта (наприклад, синдром Стівена-Джонсона) – обмежений. Але прийом ефавірензу у вищеназваних випадках не рекомендується.

Висипання були зафіксовані при прийомі препарату дітьми, тому варто розглядати варіант профілактики відповідними антигістамінними препаратами ще до початку лікування Ефавірензом.

Психіатричні симптоми. Особливу увагу слід звернути на пацієнтів, які мають схильність до депресії чи інших психічних розладів, а також на тих, хто приймає проти судомні ліки. Зокрема, важка депресія виникала частіше у пацієнтів з цим діагнозом в анамнезі.

Зважаючи на те, що одним із поширених проявів побічної дії є розлад психічного стану, потрібно повідомляти пацієнтам, що при виникненні суїцидальних думок, галюцинацій, психозу тощо їм

потрібно негайно повідомити про це лікаря, щоб він міг визначити співвідношення очікуваного терапевтичного ефекту/можливого ризику проявів побічної дії при подальшій терапії препаратом

Симптоми з боку нервової системи. У клінічних дослідженнях, стосовно прийому пацієнтами ефавірензу у дозі 600 мг на добу, повідомлялось про симптоми, що включали, проте не обмежувались – запамороченням, безсонням, сонливістю, порушенням концентрації та атипovими сновидіннями. Пацієнтам слід повідомляти, що це поширені симптоми, та вони скоріше за все зменшаться при продовженні лікування, та не є передвісниками розвитку буд-яких менш поширених психіатричних симптомів.

Судоми. У пацієнтів, які одержують ефавіренз, судоми спостерігалися вкрай рідко, причому в більшості випадків при наявності судом в анамнезі. У пацієнтів, які одержують супутні протисудомні препарати з переважним метаболізмом у печінці, такі як фенітоїн, карбамазепін і фенобарбітал, необхідно здійснювати періодичний контроль їх концентрацій у плазмі крові. У ході дослідження лікарської взаємодії концентрації карбамазепіну в плазмі знижувалися при одночасному призначенні з ефавірензом. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із судомами в анамнезі.

Захворювання печінки.

Існує невелика кількість повідомлень на етапі постреєстраційного застосування препарату про випадки печінкової недостатності у пацієнтів без захворювання печінки в анамнезі чи інших ідентифікованих факторів ризику. Необхідність контролю ферментів печінки також слід розглянути у пацієнтів без порушення функції печінки в анамнезі чи інших факторів ризику.

Прийом їжі. Призначення ефавірензу під час прийому їжі може призвести до збільшення часу виведення препарату, що в свою чергу, може призвести до збільшення частоти виникнення небажаних ефектів. Рекомендується приймати ефавіренз, натще, бажано перед сном.

Синдром відновлення імунітету. У ВІЛ-інфікованих хворих із тяжким імунodefіцитом на початку лікування комбінацією антиретровірусних препаратів може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, яка може призвести до тяжкого клінічного стану або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають протягом перших тижнів або місяців лікування антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii*) pneumonia. Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та розпочати їх лікування при необхідності.

Ліподистрофія та порушення метаболізму. Комбінована антиретровірусна терапія асоціюється з перерозподілом жирових відкладень на тілі (ліподистрофії) у ВІЛ пацієнтів. Довготривалі наслідки цих явищ на теперішній час невідомі. Механізм вивчений недостатньо. Зв'язок між вісцеральним ліпоматозом та інгібіторами протеаз та ліпоатрофією та інгібіторами оберненої транскриптазинуклеозидів є гіпотетичним. Збільшений ризик ліподистрофії асоціюється з індивідуальними факторами, такими як старший вік та медикаментозно залежними факторами, такими як триваліше антиретровірусне лікування та асоційовані метаболічні порушення. Клінічне обстеження повинно включати виявлення фізичних ознак жирового перерозподілу. Слід вимірювати натщесерце рівень сироваткових ліпідів та глюкозу крові. Ліпідні порушення слід корегувати відповідно до клінічного стану.

Остеонекроз. Хоча його етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжка імуносупресія, збільшений індекс маси тіла) були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-хворобою та тривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнти повинні бути проінструктовані, що у разі появи у них болю в суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі їм слід звернутися за порадою до лікаря.

Спеціальні групи.

Захворювання печінки. Оскільки метаболізм ефавірензу відбувається переважно за участі системи цитохрому P450, а також у зв'язку з тим, що є тільки обмежений клінічний досвід застосування препарату у таких пацієнтів, слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із захворюванням печінки легкого та середнього ступеня тяжкості. Пацієнтів слід ретельно обстежувати для виявлення небажаних явищ, пов'язаних з прийомом препарату, та періодично проводити лабораторні дослідження стану печінки.

Безпека та ефективність ефавірензу для пацієнтів із серйозними порушеннями функції печінки не встановлений. Ефавіренз протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки, особливо із хронічним гепатитом В або С. У пацієнтів, які мають в анамнезі порушення функції печінки, у тому числі хронічний активний гепатит, частота виникнення порушень під час отримання КАРТ істотно підвищується, тому слід спостерігати за такими пацієнтами відповідно до існуючої практики. Якщо спостерігаються ознаки погіршення при захворюваннях печінки або активність сироваткових трансаміназ постійно перевищує верхню межу норми більше ніж у 5 разів, необхідно зважити можливу користь від продовження терапії препаратом та потенційний ризик серйозного токсичного ураження печінки. Щодо таких пацієнтів необхідно розглянути питання про переривання або припинення лікування.

У пацієнтів, які одержують інші препарати, що чинять токсичну дію на печінку, також рекомендується контролювати рівень активності печінкових ферментів. У разі супутньої терапії з приводу гепатиту В або С необхідно звернутися до відповідної інформації про ці препарати.

Ниркова недостатність. Фармакокінетика препарату в пацієнтів з нирковою недостатністю не вивчалась, однак у зв'язку з тим, що в незміненому стані в сечу виділяється менше 1% кількості ефавірензу, порушення функції нирок не повинно істотно впливати на процес елімінації ефавірензу. Досвіду застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю немає, тому для таких пацієнтів рекомендується проводити ретельну оцінку безпеки.

Пацієнти літнього віку. Сказати про те, чи відрізняється реакція пацієнтів літнього віку на препарат від реакції молодих пацієнтів, неможливо, оскільки досліджень за участю достатньої кількості пацієнтів відповідного віку не проводилося.

Ефавіренз не застосовують пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями: галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози (хвороба Лаппа). Пацієнти з такими захворюваннями можуть приймати розчин ефавірензу для перорального застосування, що не містить лактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Ефавіренз може спричинити сонливість, розсіювання уваги і/або запаморочення, тому під час застосування препарату слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Ефавіренз є індуктором CYP3A4, CYP2B6 та UGT1A1. При одночасному застосуванні ефавірензу з іншими препаратами, які є субстратами для цих ензимів, може спостерігатися зниження їхніх концентрацій у плазмі крові. Зміна дії ефавірензу також може відбуватися при його застосуванні одночасно з лікарськими засобами або продуктами харчування, які впливають на активність CYP3A4 та CYP2B6 (наприклад з грейпфрутовим соком).

Ефавіренз може бути індуктором CYP2C19 та CYP2C9; однак інгібування спостерігалось in-vitro та загальний ефект сумісного застосування з субстратами цих ензимів не визначений.

Діти. Дослідження взаємодії проводилось тільки у дорослих.

Протипоказання для сумісного застосування.

Ефавіренз не слід застосовувати одночасно з терфенадином, астемізолом, цизапридом, мідазоламом, триазоламом, пімозидом, бепридилом або алкалоїдами ріжків (наприклад з ерготаміном, дигідроерготаміном, ергоновіном та метилергоновіном), тому що інгібування їх метаболізму може призвести до серйозних, небезпечних для життя наслідків.

Звіробій (St. John's wort) – (Hypericum perforatum). При спільному прийомі препаратів виготовлених з трави звіробою (*Hypericum perforatum*) може зменшуватись рівень концентрації Ефавірензу в плазмі. Це відбувається через індукцію метаболічних ферментів та транспортних білків травою звіробою. Препарати із трав, що містять звіробій, не слід приймати одночасно з Ефавірензом. Якщо пацієнт вже приймає звіробій, перервіть лікування, перевірте рівні вірусів та, якщо можливо, рівні Ефавірензу. Рівні Ефавірензу можуть збільшитись при відмові від звіробою, і може знадобитись корекція дозування таблеток Ефавірензу. Стимулююча дія звіробою може тривати як мінімум 2 тижні після відміни лікування.

Антидепресанти. При комбінованому прийомі Ефавірензу та пароксетину ніяких клінічно суттєвих впливів на фармакокінетичні параметри помічено не було. Ніяких коригувань дози ні для Ефавірензу, ні для пароксетину при комбінованому прийомі не потрібно.

Інші взаємодії.

Антиретровірусні засоби. Інгібітори протеаз.

Атазанавір/ритонавір. Одночасне застосування ефавірензу та атазанавіру/ритонавіру не рекомендується. Якщо атазанавір потрібно застосовувати разом із нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, то в комбінації з ефавірензом рекомендується збільшити дозу як азатанавіру, так і ритона віру відповідно до 400 мг і 200 мг, і при цьому потрібно забезпечити ретельний клінічний контроль

Дарунавір/ритонавір. При застосуванні дарунавіру у дозі 300 мг на добу (тобто нижче, ніж рекомендована доза, схожі результати очікуються при рекомендованих дозах) відбувалось зниження площі під кривою «концентрація-час» та C_{max} (індукція CYP3A4) у дарунавіру та збільшення площі під кривою «концентрація-час» та C_{max} у ефавірензу (гальмування CYP3A4). Ефавіренз у комбінації з дарунавіром/ритонавіром у дозі 800/100 мг один раз на добу може призводити до субоптимальної C_{min} дарунавіру. У разі, якщо потрібно застосовувати таку комбінацію, доза дарунавір/ритона вір повинна становити 600/100 мг на добу, але її необхідно використовувати з обережністю.

Фосампренавір/ритонавір. При застосуванні даної схеми у дозах: Фосампренавір/ритонавір 700/100 мг – двічі на день, ефавіренз 600 мг один раз на день не було клінічно значущих взаємодій. Корекція дози не потрібна.

Фосампренавір/нелфінавір. Взаємодія у даній комбінації не вивчалась, у будь-якому випадку корекція доз для цієї комбінації не потрібна.

Фосампренавір/саквінавір. Взаємодія у даній комбінації не вивчалась. Не рекомендується, оскільки системна дія для обох інгібіторів протеази може значно зменшуватися.

Індінавір. Корекція дози ефавірензу при призначенні індинавіру або індинавіру/ритонавіру не потрібна. Для призначення разом з ефавірензом низьких доз ритонавіру в комбінації з інгібіторами протеази див. розділ відносно ритонавіру нижче.

Лопінавір/ритонавір. При застосуванні комбінації ефавірензу й двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази дозування лопінавіру/ритонавіру у вигляді желатинових капсул у дозі 533/133 мг два рази на добу показали аналогічні концентрації лопінавіру в плазмі крові порівняно з дозуванням лопінавіру/ритонавіру у вигляді таблеток по 400/100 мг два рази на добу без ефавірензу (історичні дані). При одночасному застосуванні з ефавірензом може бути необхідним збільшення дозування лопінавіру/ритонавіру на 33 % (4 капсули/6,5 мл два рази на добу замість 3 капсули /5 мл два рази на добу або 1 таблетка по 500/125 мг два рази на добу. Корекцію дози потрібно проводити з особливою обережністю, оскільки деяким пацієнтам збільшення дози може

бути протипоказане. Для призначення разом з ефавірензом низьких доз ритонавіру в комбінації з інгібіторами протеази див. розділ відносно ритонавіру нижче.

Нелфінавір. При застосуванні у комбінації з ефавірензом площа під кривою «концентрація-час» і C_{\max} нелфінавіру збільшилися на 20 % і 21 %, відповідно. У більшості випадків така комбінація переносилася добре. При призначенні ефавірензу в комбінації з нелфінавіром корекція дози не потрібна.

Ритонавір. При одночасному застосуванні ефавірензу й ритонавіру у дозі 500 мг або 600 мг два рази на добу відзначалася погана переносимість даної комбінації (спостерігалися запаморочення, нудота, парестезії й підвищення активності печінкових ферментів). Дані щодо переносимості комбінації ефавірензу з низькою дозою ритонавіру (100 мг два рази на добу) відсутні. При застосуванні ефавірензу за схемою, що включає низькі дози ритонавір, слід брати до уваги можливість збільшення відсотка небажаних явищ, пов'язаних із прийомом ефавірензу, внаслідок можливої фармакодинамічної взаємодії.

Саквінавір/ритонавір. Дані про можливу взаємодію ефавірензу й комбінації саквінавір/ритонавір відсутні. Для призначення разом з ефавірензом низьких доз ритонавіру в комбінації з інгібіторами протеази див. розділ відносно ритонавіру вище. Використання ефавірензу у комбінації з саквінавіром, як єдиним інгібітором протеази, не рекомендується.

Антагоніст хемокінового рецептора CCR5.

Маравірок. При застосуванні маравірока у дозі 100 мг двічі на добу разом з ефавірензом, площа під кривою «концентрація-час» та C_{\max} зменшувалась у середньому на 45% та 51% відповідно. Концентрацію ефавірензу не вивчали, жодні ефекти не очікуються. Додаткову інформацію про лікарські засоби, які містять маравірок дивись у «Короткій характеристиці лікарського засобу».

Інгібітор переносу ланцюга інтергразою.

Ралтегравір. Корекція дози препаратів не потрібна.

Нуклеозиди– інгібітори зворотної транскриптази.

Дослідження взаємодії між ефавірензом і комбінацією зидовудин/ламівудинта тенофовіру дезопроксилу фумарату проводили за участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Будь-яких клінічно значимих фармакокінетичних взаємодій не спостерігалося. Спеціальні дослідження з оцінки взаємодій між ефавірензом та іншими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази не проводилися. Будь-яких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій очікувати не доводиться, оскільки шлях метаболізму нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази відрізняється від метаболізму ефавірензу, і тому конкуренція за ті самі метаболічні ферменти й шляхи виведення навряд чи можлива.

Ненуклеозиди– інгібітори зворотної транскриптази. Дослідження застосування ефавірензу в комбінації з іншими ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази не проводилися, тому що застосування двох ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази виявилось не корисним стосовно ефективності та безпеки. Одночасне застосування не рекомендовано.

Препарати для лікування гепатиту С.

Боцепревір: при одночасному застосуванні боцепревіра у дозі 800 мг три рази на день разом з ефавірензом 600 мг один раз в день, показники – площа під кривою «концентрація-час» та C_{\max} змінювалась у обох препаратів, але не більше ніж на 20% в бік зменшення, та не більше ніж на 25% в бік зростання. Тому при одночасному застосуванні корекція дози для обох препаратів не вимагається.

Телапревір: при застосуванні телапревіру (у дозі 750 мг кожні вісім годин) площа під кривою «концентрація-час» у обох препаратів знизилась на 18%, телапревіру знизилась на 14% та

ефавірензу на 24% у зв'язку з конкуренцією за зв'язування з ферментом CYP450. Тому при одночасному прийомі рекомендовано підвищити дозу телапівіру до 1,125 мг кожні вісім годин.

Макролідні антибіотики.

Азитроміцин: одночасне призначення одноразових доз азитроміцину та багаторазових доз ефавірензу в неінфікованих добровольців не призвело до будь-якої клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії. При призначенні азитроміцину в комбінації з ефавірензом коректування дози не потрібне.

Кларитроміцин: при одночасному призначенні кларитроміцину корекція дози ефавірензу не потрібна. Можливе застосування препаратів, альтернативних кларитроміцину.

Застосування інших макролідних антибіотиків, таких як еритроміцин, у комбінації з ефавірензом не досліджувалося.

Антимікобактеріальні засоби.

Рифабутин. В ході одного дослідження за участю неінфікованих добровольців ефавіренз спричиняв зменшення площі під кривою «концентрація-час» і C_{max} рифабутину на 32 % і 38 % відповідно. Рифабутин будь-якого істотного впливу на фармакокінетику ефавірензу не виявив. На підставі цих даних можна зробити висновок про те, що добову дозу рифабутину потрібно збільшити на 50 % при одночасному застосуванні з ефавірензом і дозу рифабутину можна подвоїти для режимів терапії, коли рифабутин приймають два або три рази на тиждень у комбінації з ефавірензом.

Рифампіцин. У неінфікованих добровольців рифампіцин зменшив площу під кривою «концентрація-час» ефавірензу на 26 % і C_{max} – на 20 %. При призначенні одночасно з рифампіцином дозу ефавірензу потрібно збільшити до 800 мг/добу. При призначенні одночасно з ефавірензом корекція дози рифампіцину не потрібна.

Противірибкові засоби

Ітраконазол. Одночасне призначення ефавірензу (600 мг на добу перорально) з ітраконазолом (200 мг перорально кожні 12 годин) неінфікованим добровольцям призводило до зниження площі під кривою «концентрація-час», C_{max} і C_{min} ітраконазолу на 39 %, 37 % і 44 % відповідно, і гідроксіітраконазолу на 37 %, 35 % і 43 % відповідно порівняно з такими показниками при призначенні тільки ітраконазолу. Фармакокінетика ефавірензу не змінювалася, оскільки не були розроблені рекомендації з дозування ітраконазолу, потрібно розглядати можливість альтернативного лікування.

Посаконазол. Потрібно уникати супутнього застосування посаконазолу та ефавірензу у зв'язку з індукцією UDP-G. При одночасному застосуванні суттєво знижуються фармакокінетичні показники посаконазолу.

Вориконазол. Одночасне призначення ефавірензу (400 мг на добу перорально) та вориконазолу (200 мг двічі на день перорально) неінфікованим добровольцям призвело до двох типів взаємодії. Площа під кривою «концентрація-час» і C_{max} вориконазолу знизилася в середньому на 77 % і 61 % відповідно, тоді як у другому випадку площа під кривою «концентрація-час» і C_{max} ефавірензу підвищилися в середньому на 44 % і 38 % відповідно. Одночасне призначення ефавірензу та стандартних доз вориконазолу протипоказане.

Надалі сумісне застосування ефавірензу (300 мг на добу перорально) та вориконазолу (200 мг двічі на день перорально) неінфікованими добровольцями призвело до зниження площі під кривою «концентрація-час» вориконазолу на 7 % і підвищення C_{max} на 23 % порівняно з відповідними показниками при призначенні тільки 200 мг вориконазолу двічі на добу. Розходження не були визнані клінічно значущими. Площа під кривою «концентрація-час» ефавірензу збільшилася на 17 % і значення C_{max} було еквівалентно такому при призначенні тільки ефавірензу в дозі 600 мг на добу.

При призначенні ефавірензу з вориконазолом підтримуючу дозу вориконазолу потрібно збільшити до 400 мг двічі на добу, а доза ефавірензу знизити на 50 %, тобто 300 мг на добу. При припиненні лікування вориконазолом потрібно відновити первинну дозу ефавірензу.

Інші протигрибкові препарати. При одночасному призначенні флуконазолу та ефавірензу неінфікованим добровольцям будь-яких клінічно значимих фармакокінетичних взаємодій не відзначалося.

Можливі взаємодії між ефавірензом і іншими протигрибковими засобами із групи імідазолу, наприклад кетоконазолом, не досліджувалися.

Протималярійні засоби.

Атоваквон або прогуанілугідрохлорид. У разі необхідності застосування протималярійних засобів суттєво знижуються фармакокінетичні показники останніх, тому потрібно уникати їх сумісного застосування.

Антациди/фамотидин. Антациди, що містять гідроксид алюмінію або магнію, і фамотидин не змінили всмоктування ефавірензу в неінфікованих добровольців. На підставі цих даних можна зробити припущення про те, що зміна шлункового рН у зв'язку із прийомом інших лікарських засобів, швидше за все, не вплине на всмоктування ефавірензу.

Седативні засоби.

Лоразепам. Ефавіренз збільшує C_{max} і площу під кривою «концентрація-час» лоразепаму на 16,3 % і 7,3 % відповідно. Ці зміни не мають клінічного значення. При одночасному призначенні ефавірензу й лоразепаму корекція дози цих препаратів не потрібна.

Антикоагулянти.

Варфарін або аценокоумарол. Взаємодія не вивчалась. Ефавіренз може збільшувати або зменшувати концентрацію у плазмі та ефекти варфарину або аценокоумаролу, тому може знадобитися корекція дози для них.

Протисудомні засоби.

Карбамазепін. Немає даних щодо одночасного застосування високих доз цього медичного препарату. Таким чином, немає рекомендацій щодо дозування й потрібно розглядати можливість альтернативного лікування. Потрібно періодично визначати концентрацію карбамазепіну у плазмі.

Фенітоїн, фенобарбітал та інші проти судомні засоби, які є субстратами для ферментів CYP450. Дані про можливу взаємодію між ефавірензом та фенітоїном, фенобарбіталом або іншими протисудомними засобами, у метаболізмі яких бере участь фермент CYP450, відсутні. При одночасному призначенні цих препаратів та ефавірензу існує ймовірність зниження або підвищення концентрацій кожного препарату в плазмі крові, тому необхідно здійснювати періодичний контроль концентрацій у плазмі крові.

Вальпроєва кислота. Обмежені дані свідчать про відсутність клінічно значущого впливу ефавірензу на фармакокінетику вальпроєвої кислоти, та зворотного впливу. Корекція дози ефавірензу не потрібна. За пацієнтами потрібно проводити спостереження для контролю випадків.

Вігабартин або габапентин. Спеціальні вивчення взаємодії ефавірензу й вігабартин або габапентину не проводилися. Не передбачаються клінічно значимі взаємодії, оскільки вігабартин і габапентин виводяться в незміненому стані із сечею і мало ймовірно, що вони мають ті ж шляхи виведення, що й ефавіренз.

Антидепресанти.

Сертралін. Сертралін, що є субстратом CYP3A4, не чинить істотного впливу на фармакокінетику ефавірензу. Ефавіренз, у свою чергу, зменшує C_{max} , C_{24} і площу під кривою «концентрація-час»

сертраліну на діапазон від 28,6 до 46,3%. Збільшення дози сертраліну слід проводити під контролем клінічної відповіді. Для ефавірензу корекція дози не потрібна.

Пароксетин. При одночасному застосуванні пароксетину та ефавірензу будь-яких клінічно значущих змін фармакокінетичних параметрів не відзначалося. При застосуванні пароксетину в комбінації з ефавірензом корекція дози цих препаратів не потрібна.

Флуоксетин. Флуоксетин має аналогічний пароксетину метаболічний профіль, а саме є сильним інгібітором CYP2D6, тому взаємодія між флуоксетином та ефавірензом мало ймовірна. Корекція дози не потрібна.

Неопінефрін та інгібітори повторного захвату дофаміну.

Бупропіон та гідроксибупропіон. Збільшувати дози бупропіону, у зв'язку із суттєвим зниженням фармакокінетичних параметрів останнього, потрібно в залежності від клінічної реакції, але не потрібно перевищувати максимальну рекомендовану дозу бупропіону.

Антигістамінні засоби.

Цетиризин. Блокатор H-1 гістамінових рецепторів не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетичні параметри ефавірензу. Ефавіренз знижує C_{max} цетиризину в середньому на 24 %, але не змінює площу під кривою «концентрація-час» цетиризину. Ці зміни не мають клінічного значення. При одночасному призначенні ефавірензу й цетиризину корекція дози цих препаратів не потрібна.

Серцево-судинні засоби. Блокатори кальцієвих каналів.

Дилтіазем. При одночасному призначенні ефавірензу (600 мг перорально 1 раз на добу) та дилтіазему (240 мг перорально 1 раз на добу) неінфікованим добровольцям знижувалися показники площі під кривою «концентрація-час», C_{max} і C_{min} дилтіазему на 69 %, 60 % і 63 % відповідно; знижувалися показники «концентрація-час», C_{max} і C_{min} дизацетелдилтіазему на 75 %, 64 % і 62 % відповідно; знижувалися показники площі під кривою «концентрація-час», C_{max} і C_{min} N-диметилдилтіазему на 37 %, 28 % і 37 % відповідно порівняно з такими показниками при призначенні тільки дилтіазему. Хоча фармакокінетичні параметри ефавірензу були трохи знижені (11-16 %), ці зміни не вважаються клінічно значущими й, таким чином, немає потреби в корекції дози ефавірензу при призначенні разом з дилтіаземом.

При корекції дози дилтіазему потрібно керуватися клінічною відповіддю (див. інструкцію для застосування дилтіазему).

Верапаміл, фелодипін, ніфедипін, нікардипін. Немає даних про можливу взаємодію ефавірензу з іншими блокаторами кальцієвих каналів, у метаболізмі яких бере участь фермент CYP3A4 (наприклад верапаміл, фелодипін, ніфедипін, нікардипін). При призначенні ефавірензу разом з одним із цих препаратів можливе зниження плазмових концентрацій блокаторів кальцієвих каналів. При корекції дози дилтіазему потрібно керуватися клінічною відповіддю (див. Інструкцію для застосування блокаторів кальцієвих каналів).

Препарати, що знижують рівень ліпідів

Одночасне призначення ефавірензу й інгібіторів ГАМК-КоА-редуктази – аторвастатину, правастатину або симвастатину – призводило до зниження плазмових концентрацій статинів у здорових добровольців. Рівень холестерину потрібно періодично перевіряти. Може бути рекомендована корекція дози статинів (див. інструкцію для застосування цих препаратів).

Аторвастатин. Одночасне призначення ефавірензу (600 мг перорально 1 раз на добу) і аторвастатину (10 мг перорально 1 раз на добу) у здорових добровольців призвело до зниження площі під кривою «концентрація-час» і C_{max} аторвастатину на 43 % і 12 % відповідно, 2-гідроксіаторвастатину на 35 % і 13 % відповідно, 4-гідроксіаторвастатину на 4 % і 47 % відповідно

загальної активності інгібіторів ГАМК-КоА-редуктази на 34 % і 20 % відповідно у порівнянні з такими показниками при прийомі тільки аторвастатину.

Парвастатин. Одночасне призначення ефавірензу (600 мг перорально 1 раз на добу) і парвастатину (40 мг перорально 1 раз на добу) у здорових добровольців призвело до зниження площі під кривою «концентрація-час» і C_{max} аторвастатину на 40 % і 18 % відповідно порівняно з такими показниками при прийомі тільки парвастатину.

Симвастатин. Спільне призначення ефавірензу (600 мг перорально 1 раз на добу) і симвастатину (40 мг перорально 1 раз на добу) у здорових добровольців призвело до зниження площі під кривою «концентрація-час» і C_{max} аторвастатину на 69 % і 76 % відповідно, симвастатинової кислоти – на 58 % і 51 % відповідно і загальної активності інгібіторів ГАМК-КоА-редуктази на 60 % і 70 % відповідно у порівнянні з такими показниками при прийомом тільки симвастатину.

Розувастатин. Взаємодія не вивчалась. Розувастатин у значній мірі виводиться з калом, тому взаємодія з ефавірензом мало ймовірна. Корекція дози для обох препаратів не потрібна.

Гормональні контрацептиви.

Пероральні – етинілестрадіол + норгестімат. Ніякого ефекту на C_{max} або площу під кривою «концентрація-час» ефавірензу від прийому одноразової дози етинілестрадіолу не спостерігалась, на фармакокінетику активних метаболітів норгестімату (норелгестромін та левоноргестрел) ефавіренз мав вплив до суттєвого зниження показників. Можлива взаємодія між ефавірензом і пероральними протизаплідними засобами вивчена недостатньо, тому, крім пероральних протизаплідних засобів, пацієнти повинні використовувати інші надійні бар'єрні методи контрацепції.

Ін'єкційні – медроксипрогестеронацетат. Через наявність обмеженої інформації стосовно взаємодії при одночасному застосуванні, слід крім ін'єкційного протизаплідного засобу, пацієнти повинні використовувати інші надійні бар'єрні методи контрацепції.

Імплантат – етоногестрел. Взаємодія не вивчалась. Можливо, що системна дія етоногестрелу буде зменшуватись (були поодинокі повідомлення про не ефективність контрацепції імплантатом). Тому, слід крім ін'єкційного протизаплідного засобу, пацієнти повинні використовувати інші надійні бар'єрні методи контрацепції.

Імунодепресанти.

Для імунодепресантів, метаболічний розпад яких здійснюється за допомогою СYP3A4 – *циклоспорин, такролімус, сиролімус*, може бути знижена їх системна дія та може знадобитися корекція доза. На початку та після припинення лікування ефавірензом рекомендується проводити ретельне контролювання концентрації імунодепресанту протягом мінімум 2-х тижнів, для досягнення стабільної концентрації останнього.

Опійні засоби.

Метадон. При дослідженні ВІЛ-інфікованих наркозалежних людей було виявлено, що спільний прийом Ефавірензу та метадону спричинював зниження рівнів метадону в плазмі та ознаки опіатної абстиненції. Для послаблення цих симптомів було збільшено дозу метадону в середньому на 22 %. Пацієнтів потрібно перевіряти на ознаки абстиненції та збільшувати дозу метадону для послаблення даного синдрому.

Бупренорфін/налоксон. Хоча системна дія бупренорфіну зменшувалась, клінічно значуща фармакокінетична взаємодія не відзначалась, ознаки синдрому відміни не було. Корекція дози не потрібна.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Противірусний засіб, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини типу I (ВІЛ-1). Дія ефавірензу не пов'язана із конкурентним впливом щодо нуклеозидів трифосфатів нуклеозидів. Пригнічує активність немутованого типу або стійкого до зидовудину лабораторного чи клінічного штаму вірусу. Препарат не впливає на зворотну транскриптазу вірусу імунодефіциту людини типу II (ВІЛ-2), а також неактивний відносно ДНК-полімерази людини (α , β , γ та δ). Неефективний при застосуванні як монотерапії у зв'язку зі швидкою (протягом декількох тижнів) появою мутантних вірусів та розвитком перехресної резистентності до вірусу.

Перехресна резистентність. Профілі перехресної резистентності ефавіренцу, невіра піну та делавірдину на клітинних культурах показали, що заміщення K 103N призводить до втрати сприйнятливості до всіх трьох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Два із трьох досліджуваних делавірдин-стійких клінічних ізолятів мали перехресну резистентність з ефавіренцом та містили заміщення K 103N. Третій ізолят, що має заміщення у зворотній транскриптазі на позиції 236, не мав перехресної резистентності із ефавіренцом.

Вірусні ізоляти, виділені з мононуклеарів периферичної крові пацієнтів, включених у клінічне дослідження ефавіренцу, в яких спостерігалися ознаки неефективності терапії, (стрибок вірусного навантаження) були досліджені на предмет чутливості до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Тринадцять ізолятів, які попередньо характеризувалися стійкістю до ефавіренцу, виявилися також стійкими до невіра піну та делавірдину. Виявилось, що п'ять з цих стійких до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ізолятів містили заміщення K103N або заміщення валіну на ізолейцин у позиції 108 (V108I) у зворотній транскриптази. Серед протестованих ізолятів після неефективної терапії ефавіренцом три ізоляти залишилися чутливими до ефавіренцу на клітинних культурах, а також мали чутливість до невіра піну й делавірдину.

Перехресна резистентність між ефавіренцом і інгібіторами протеази має низьку ймовірність внаслідок різних ферментів-мішеней. Перехресна резистентність між ефавіренцом і NRTIs має також низьку ймовірність внаслідок різних ділянок зв'язування на мішені та різного механізму дії.

Фармакокінетика. Всмоктування. Максимальна концентрація ефавірензу на рівні 1,6-9,1 μM у сироватці крові досягається приблизно через 5 години після внутрішнього прийому препарату в одноразовій дозі від 100 мг до 1 600 мг. Збільшення максимальної концентрації (C_{max}) та площі під кривою «концентрація–час» (AUC), пов'язане з розміром дози, спостерігається до 1 600 мг, збільшення C_{max} та AUC при підвищенні дози від 200 мг до 400 мг та 600 мг – пропорційне; при прийомі дози більше ніж 600 мг на добу збільшення не є пропорційним, що говорить про зниження рівня поглинання.

Час досягнення максимальних концентрацій (3-5 годин) не змінюється при багаторазовому прийомі. Стабільні концентрації в плазмі спостерігаються після прийому препарату протягом 6-7 діб.

При прийомі будь якої дози ефавірензу разом з жирною їжею C_{max} та AUC більші, ніж для такої ж дози за умови прийому натще .

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові (здебільшого з альбуміном) становить 99,5-99,75 %. В основному метаболізується системою цитохрому P450 до гідроксильованих метаболітів з подальшою їх глюкуронізацією. Головними ізоферментами, відповідальними за метаболізм є CYP3A4 та CYP2B6. Препарат виявляє спрямовану дію на ізоферменти цитохрому P450: інгібує 2C9, 2C19, 3A4, а в концентраціях, значно більших за терапевтичні, інгібує CYP2D6, CYP1A2, стимулює індукцію CYP2E1, CYP3A4, що, в свою чергу, призводить до прискорення власного метаболізму.

Виведення. У ефавірензу порівняно довгий період напіввиведення – 52-76 годин після прийому одноразової дози та 40-50 годин після багаторазового прийому. Приблизно 14-34% виводиться з сечею у вигляді метаболітів (1% у незміненому вигляді) та 16-61% з калом.

У пацієнтів зі складними ураженнями печінки період напіввиведення подовжується, що означає можливість більшого накопичення.

У пацієнтів дитячого віку фармакокінетика ефавірензу подібна фармакокінетиці у дорослих. У дітей, які отримували дозу препарату, еквівалентну 600 мг для дорослих (коригування дози було проведено залежно від маси тіла дитини), стабільне C_{max} було 14,1 μM , C_{min} 5,6 μM , AUC 216 μM .

Основні фізико-хімічні властивості

тверді желатинові капсули:

- «OEL» жовтого/жовтого кольору з відбитком «D» на кришечці та «36» на корпусі для дози 200 мг;
- № 4 жовтого/білого кольору з відбитком «D» на кришечці та «72» на корпусі для дози 50 мг;

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °C, в оригінальній упаковці.

Упаковка

По 90 капсул з дозуванням 200 мг; по 30 капсул з дозуванням 50 мг у пластиковому контейнері з кришечкою та з контролем першого розкриття. По 1 пластиковому контейнеру в картонній пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Ауробіндо Фарма Лімітед (Aurobindo Pharma Limited, India).

Місцезнаходження

Юніт III, Сарвей № 313, Бачупалі Віладж, Кутубуллапур Мандал, Ранджа Редді Дістрікт (А.Р.), Індія (Unit III, Survey № 313, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Ranga Reddy District (A.P.), India).