

**TITLE - EFAVIRENZ + LAMIVUDINE + ZIDOVUDINE / SUSTIVA-COMBIVIR
MEDICATION PATIENT INFORMATION IN HEBREW**

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

**מידע על מרשם
למיבודין 150 מ"ג/זידוודין 300 מ"ג טבליות באריזה משותפת
עם Efavirenz 600 מ"ג טבליות
ראיקסרק**

אזהרות:

מתקדמת (ראה הנחיות). שימוש ממושך בזידוודין נקשר למיופתיה סימפטומטית HIV נקשרה לרעילות המטולוגית, כולל ניוטרופניה ואנמיה חמורה, במיוחד בחולים עם מחלת ZIDOVUDINE

חומצת חלב והפטומגליה חמורה עם סטאטוזיס, כולל מקרים קטלניים, דווחו עם שימוש באנלוגים של נוקלאוזידים לבד או בשילוב, לרבות למיוודין, זידובודין ו-וויארלס אחרים (אנטיטרי).

החמרה חריפה חמורה של הפטיטיס B דווחה בחולים שנדבקו במקביל בנגיף הפטיטיס (HBV) (ב-HIV והפטיטיס B) והפטיטיס B, שהוא מרכיב אחד של ZIDOVUDINE /LAMIVUDINETABIDUDINE. יש לפקח מקרוב על תפקוד הכבד עם מעקב קליני וגם מעבדתי למשך מספר חודשים לפחות בחולים שהפטיטיס B הטיפול בטבליות למיוודין/זידובודין ונדבקים במקביל ב-HIV. אם הדבר מתאים, התחלת טיפול אנטי-הפטיטיס B עשויה להיות מובטחת (ראה אזהרות).

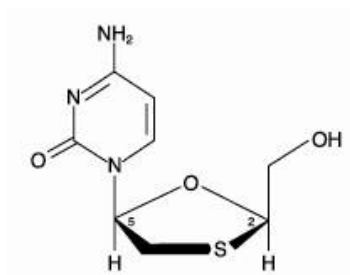
תיאור

טבליות למיבודין/זידוודין:

HIV. טבליות משולבות המכילות למיבודין וזידובודין. למיבודין וזידוודין הם אנלוגים סינתטיים לנוקלאוזידים עם פעילות נגד Lamivudine/zidovudine Tablets טבליות lamivudine/zidovudine מיועדות למתן דרך הפה. כל טבלית למיבודין/זידובודין מכילה את החומרים הפעילים 150 מ"ג של למיבודין, 300 מ"ג של זידובודין, וה

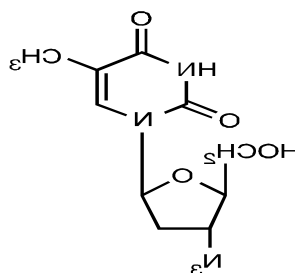
מרכיבים לא פעילים תאית מיקרו-גבישית, גליקולאט עמילן נתרן, פובידון, דו-תחמוצת צורן קולואידית, טלק, מגנזיום סטארט, צבע Opadry לבן (Y-1-7000), מים מטהורים ואלכוהול איזופרופיל. Opadry לבן מכיל Hydroxy Propyl Methylcellulose 2910/ Hypromellose 5cP, טיטניום דו-חמצני, פוליאיתילן גליקול 400 (Macrogol).

למיבודין: השם הכימי של lamivudine הוא (-)-[1-(2R,5S)-oxathiolan-5-yl]-2-(-)-hydroxymethyl-3-cytosine. Lamivudine הוא (-) אננטיומר של אנלוג דידיאוקסי של ציטידין. למיוודין מכונה גם (-)-2',3'-tiacytidine-dideoxy. יש לו נוסחה מולקולרית של $C_8H_{11}N_3O_3$ ומשקל מולקולרי של 229.26. יש לו את הנוסחה המבנית הבאה S



הוא מוצק גבישי לבן עד לבן עם מסיסות של כ-70 מ"ג/מ"ל במים ב-20 מעלות צלזיוס Lamivudine.

זידובודין: השם הכימי של zidovudine הוא 3-azido-3'-deoxythymidine. יש לו נוסחה מולקולרית של $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ומשקל מולקולרי של 267.24. יש לו את הנוסחה המבנית הבאה:



זידובודין הוא מוצק גבישי לבן עד בז', חסר ריח, עם מסיסות של 20.1 מ"ג/מ"ל במים ב-25 מעלות צלזיוס.

טבליות Efavirenz:

(NNRTI) ספציפי, שאינו נוקלאוזיד, מעכב טרנסקריפטאז הפוך (HIV-1) הוא נגיף אנושי מסוג 1

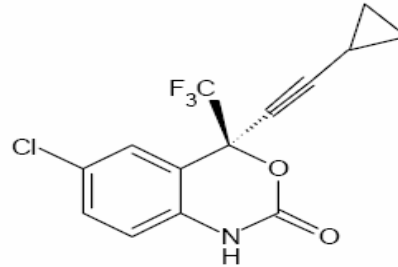
Efavirenz

Opadry והמרכיבים הלא פעילים הבאים: קרוסקרמלוז נתרן, תאית הידרוקסיפרופיל, לקטוז מונוהידראט, מגנזיום סטארט, תאית מיקרו-גבישית ונתרן לאוריל סולפט. ציפוי הסרט מכיל efavirenz זמין כטבליות מצופות סרט למתן דרך הפה המכילות 600 מ"ג של Efavirenz®. אופאדרי® בראון מכיל HPMC 2910/Hypromellose, טיטניום דו חמצני, מאקרונול/PEG 400, תחמוצת ברזל צהוב, תחמוצת ברזל אדום ותחמוצת ברזל שחור.

(-4)-cyclopropylethynyl(-1,4-dihydro-4-)trifluoromethyl(-2H-3,1-benzoxazin-2-one.

Efavirenz כ-5-(6-chloro

הנוסחה האמפירית שלו היא $C_{14}H_{10}ClF_3$ לא₂הנוסחה המבנית שלו היא:



היא אבקה גבישית לבנה עד ורודה מעט עם מסה מולקולרית של 315.68. הוא כמעט בלתי מסיס במים

(>10 מיקרוגרם/מ"ל) Efavirenz

מיקרוביולוגיה:

מנגנון פעולה:

למיבודין: α, β ו-γ תאי DNA הוא מעכב חלש של פולימראזות TC-TP ויראלי. 3-DNA לאחר שילוב האנלוג הנוקלאוזיד ב DNA באמצעות סיום שרשרת (RT) הפוך טראנסקריפטאז HIV-1 הוא עיכוב של TC-TP אופן הפעולה העיקרי של 3 (TC-TP) lamivudine triphosphate, הפעיל שלו triphosphate-מזורחן למטבוליט 5 lamivudine, הוא אנלוג נוקלאוזיד סינתטי. מבחינה תוך תאית Lamivudine

זידובודין: זידובודין הוא אנלוג נוקלאוזיד סינתטי. מבחינה תוך תאית, זידובודין מזורחן למטבוליט 5'-טריפוספט הפעיל שלו, זידובודין טריפוספט (ZDV-TP). אופן הפעולה העיקרי של ZDV-TP הוא עיכוב של RT באמצעות סיום שרשרת DNA לאחר שילוב האנלוג הנוקלאוטידי. ZDV-TP הוא מעכב חלש של פולימראז ה-DNA הסלולרי α ו-γ ודווח שהוא משולב ב-DNA של תאים בתרבית. **Efavirenz** מתווכת בעיקר על ידי לא תחרותי EFV פעילות. HIV-1) של נגיף הכשל החיסוני האנושי מסוג 1 (NNRTI) הוא מעכב טראנסקריפטאז לא-נוקלאוזיד (EFV) Efavirenz

עיכוב של HIV-1 טרנסקריפטאז הפוך (RT). HIV-2 RT ופולימראזות DNA תאי אנושי α , β , γ ו- δ אינם מעוכבים על ידי EFV.

פעילות אנטי ויראלית:

למיבודין/זידוודין: בתאי MT-4 נגועים ב-HIV-1, לאמבודין בשילוב עם זידוודין ביחסים שונים הייתה פעילות אנטי-רטרו-ויראלית סינרגטית.

למיבודין: הפעילות האנטי-ויראלית של lamivudine נגד HIV-1 הוערכה במספר שורות תאים (כולל מונוציטים ולימפוציטים טריים מדם היקפי אנושי) באמצעות מבחני רגישות סטנדרטיים. EC_{50} הערכים (50% ריכוזים יעילים) היו בטווח של 0.003 עד 15 מיקרומטר (1 מיקרומטר = 0.23 מק"ג/מ"ל). HIV מנבדקים תמימים לטיפול ללא מוטציות הקשורות לעמידות נתן חציון EC_{50} ערכים של 0.426 μ M (טווח: 0.200 עד 2.007 μ M) מ-Virco (n = 93) דגימות בסיס מ-COLA40263 ו-2.35 μ M (עד 4.08 μ M) מ-Monogram Biosciences (n = 035) בסיס מדגם 035). ה- EC_{50} ערכי lamivudine כנגד קלידים שונים של AG (HIV-1 נעו בין 0.001 ל-0.120 μ M, ונגד מבודדים של HIV-2 בין 0.003 ל-0.120 μ M בתאים חד-גרעיניים בדם היקפי. 50 μ M) Ribavirin הפחית את פעילות האנטי-HIV של lamivudine פי 3.5 בתאי MT-4.

זידוודין: הפעילות האנטי-ויראלית של zidovudine נגד HIV-1 הוערכה במספר שורות תאים (כולל מונוציטים ולימפוציטים טריים בדם היקפי אנושיים). ה- EC_{50} ערכים (כולל ערכי zidovudine היו 0.01 עד 0.49 μ M (0.27 μ M = 1 מק"ג/מ"ל) ו-0.1 עד 9 מיקרומטר, בהתאמה. HIV מנבדקים תמימים לטיפול ללא מוטציות הקשורות לעמידות נתן חציון EC_{50} ערכים של 0.011 μ M (טווח: 0.005 עד 0.110 μ M) מ-Virco (n = 93) דגימות בסיס מ-COLA40263 ו-0.02 μ M (עד 0.01 עד 0.03 μ M) מ-Monogram Biosciences (n = 0095 ESS) מבסיס 035). ה- EC_{50} ערכי zidovudine כנגד קלידים שונים של AG (HIV-1 נעו בין 0.00018 ל-0.02 מיקרומטר, ונגד מבודדים של HIV-2 בין 0.00049 ל-0.004 מיקרומטר. במחקרי שילוב של תרופות בתרבות תאים, זידוודין מדגים פעילות סינרגטית עם מעכבי ה-Reverse Transcriptase (NRTIs) (abacavir, didanosine, lamivudine) ו-Nucleoside (NNRTIs) (zalcitabine, nevirapine) ומעכבי הפרוטאזות (PIs) (saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir) ופעילות תוסף עם אינטרפרון אלפא. נמצא כי Ribavirin מעכב את הזרחון של זידוודין בתרבות תאים.

Efavirenz: הריכוז של EFV מעכב **מבבחה** שכפול של זנים מותאמים למעבדה ובבודדים קליניים ב-90-95% (IC_{90-95}) נע בין 1.7 ל-25 ננומטר בשורות תאים לימפובלסטים, תאי דם מונו-גרעיניים (PBMCs) ותרבויות מקרופאגים/מונוציטים. EFV

הפגין פעילות אנטי-ויראלית נגד רוב המבודדים הלא-קלייד B (תת-סוגים A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), אך הייתה להם פעילות אנטי-ויראלית מופחתת נגד וירוסים מקבוצה O. EFV הדגימה פעילות אנטי-ויראלית מוסיפה ללא ציטוטוקסיות נגד HIV-1 בתרבית תאים בשילוב עם ה-DLV (NNRTIs delavirdine) ונוויראפין (NVP), (ZDV[, PIs) amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, ZDV[, (NRTIs) abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine]LAM[, stavudine, tenofovir, zalcitabine] ומעכבי ההיתוך EFV. enfuvirtide הראה תוסף לפעילות אנטי-ויראלית אנטגוניסטית *מבנה* עם atazanavir. EFV. atazanavir הלא היה אנטגוניסטי עם adefovir, המשמש לטיפול בזיהום בנגיף הפטיטיס B, או ribavirin, בשילוב עם אינטרפרון לטיפול בזיהום בנגיף הפטיטיס C.

התנגדות:

למיבודין/זידובודין ניתנים כפורמולציות נפרדות: בחולים שקיבלו מונותרפיה של lamivudine או טיפול משולב עם lamivudine בתוספת zidovudine, מבודדי HIV-1 מרוב החולים הפכו לעמידים פנוטיפית וגנוטיפית ל- lamivudine תוך 12 שבועות. בחלק מהחולים המטופלים בנגיף עמיד לזידובודין בתחילת המחקר, הרגישות הפנוטיפית לזידובודין שוחזרה לאחר 12 שבועות של טיפול עם lamivudine וזידובודין. טיפול משולב עם lamivudine בתוספת zidovudine עיכב את הופעתן של מוטציות המקנות עמידות לזידובודין.

זני HIV-1 העמידים ל- lamivudine וזידובודין בודדו מחולים לאחר טיפול ממושך ב- zidovudine / lamivudine. עמידות כפולה דרשה נוכחות של מוטציות מרובות, שהחיונית שבהן עשויה להיות G333E. השכיחות של עמידות כפולה ומשך הטיפול המשולב הנדרש לפני הופעת עמידות כפולה אינם ידועים.

למיבודין: מבודדים עמידים ללימוודין של HIV-1 נבחרו בתרבית תאים והוחלפו גם ממטופלים שטופלו ב- lamivudine או lamivudine בתוספת zidovudine. ניתוח גנוטיפי של המבודדים העמידים שנבחרו בתרביות תאים והתאוששו ממטופלים שטופלו בלימוודין הראה שההתנגדות נבעה מהחלפה ספציפית של חומצת אמינו בתעתיק ההפוך של HIV-1 בקודון 184 המשנה את המתיונין לאיזולאוצין או ולין (M184V/אני).

מוטציות במוטיב HBV פולימראז YMDD נקשרו עם רגישות מופחתת של HBV ל- lamivudine בתרבית תאים. במחקרים על חולים שאינם נגועים ב-HIV עם הפטיטיס B כרונית, התגלו מבודדי HBV עם מוטציות YMDD בחלק מהחולים שקיבלו למוודין מדי יום במשך 6 חודשים או יותר, והיו קשורים לראיות של

תגובת טיפול מופחתת; מוטנטים דומים של HBV דווחו בחולים נגועים ב-HIV שקיבלו משטרי אנטי-רטרו-ויראליים המכילים למיוודין בנוכחות זיהום במקביל עם נגיף הפטיטיס B (ראה **אמצעי זהירות**).

זידובדין: מבודדי HIV עם רגישות מופחתת לזידובדין נבחרו בתרבות תאים והוחלפו גם מחולים שטופלו בזידובדין. ניתוחים גנוטיפיים של הבידודים שנבחרו בתרבות תאים והתאוששו ממטופלים שטופלו בזידובדין הראו מוטציות בגן HIV-1 RT שהביאו ל-6 החלפות חומצות אמינו (K219Q או F, M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y) המעניקים זידובין. התנגדות. באופן כללי, רמות גבוהות יותר של עמידות היו קשורות למספר רב יותר של מוטציות.

Efavirenz: מבודדים HIV-1 עם רגישות מופחתת ל-EFV (עלייה של פי 380 ב-IC₅₀ ערך) צץ במהירות מתחת **מבנה בחירה**. אפיון גנוטיפי של וירוסים אלו זיהה מוטציות שגרמו להחלפות חומצות אמינו בודדות L100I או V179D, תחליפים כפולים L100I/V108I ותחליפים משולשים V179D/Y181C/L100I-RT.

מבודדים קליניים עם רגישות מופחתת **מבנה בחירה**-ל-EFV הושגו. החלפת RT אחת או יותר בעמדות חומצות אמינו 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 ו-227 נצפו בחולים שנכשלו בטיפול ב-EFV בשילוב עם IDV, או עם ZDV בתוספת LAM. המוטציה K103N הייתה השכיחה ביותר שנצפתה. מעקב עמידות ארוך טווח (ממוצע 52 שבועות, טווח 4-106 שבועות) ניתח 28 מבודדים תואמים של קו בסיס וכשל וירולוגי. 61 אחוז (17/28) ממבודדי כשל אלה הפחיתו את הרגישות ל-EFV **מבנה בחירה** עם שינוי חציוני של פי 88 ברגישות ל-IC₅₀ (EFV ערך) מהפניה. מוטציית ה-NNRTI השכיחה ביותר שהתפתחה בבידוד חולים אלו הייתה (54% K103N). מוטציות NNRTI אחרות שהתפתחו כללו (18% P225H), (7% G190S/T/A), (11% V108I), (14% K101E/Q/R), (7% L100I ו-11% M230I/L) אחוזים.

התנגדות צולבת: התנגדות צולבת נצפתה בקרב NNRTIs. **למיבודין/זידובדין:** לא דווח על עמידות צולבת בין למיוודין לזידובדין. בחלק מהחולים שטופלו ב-lamivudine לבד או בשילוב עם zidovudine, הופיעו מבודדים עם מוטציה בקודון 184, המקנה עמידות לזידובדין. עמידות צולבת ל-zalcitabine-**abacavir**, didanosine, tenofovir-**abacavir** נצפתה אצל חלק מהחולים המאחסנים מבודדי HIV-1 עמידים לזידובדין. בחלק מהחולים שטופלו בזידובדין בתוספת דינוזין או זלציטבין, הופיעו מבודדים עמידים לתרופות מרובות, כולל למיוודין (ראה תחת זידובדין להלן).

למיבודין: ראה Lamivudine Plus Zidovudine (לעיל).

זידובודין: במחקר של 167 חולים נגועים ב-HIV, מבודדים (n=2) עם עמידות לריבוי תרופות לדידאנוזין למיוודין, סטבודין, זלציטאבין וזידוודין, חולמו ממטופלים שטופלו במשך 1 שנה עם zidovudine בתוספת דינדנזין או zidovudine בתוספת zalcitabine. הדפוס של מוטציות הקשורות להתנגדות עם טיפולים משולבים כאלה היה שונה (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M) מהדפוס עם מונותרפיה של zidovudine, כאשר המוטציה Q151M קשורה לרוב לעמידות לריבוי תרופות. המוטציה בקודון 151 בשילוב עם מוטציות ב-75, 62, 77 ו-116 גורמת לנגיף עם רגישות מופחתת לדינדנזין, למיוודין, סטבודין, זלציטאבין וזידוודין. מוטציות אנלוגיות של תימידין (TAMs) נבחרות על ידי זידובודין ומעניקות עמידות צולבת לאבקאוור, דיאנוזין, סטבודין, טנופובר,

Efavirenz: נצפתה התנגדות צולבת בקרב NNRTIs. מבודדים קליניים שאופיינו בעבר כעמידים ל-EFV היו גם עמידים מבחינה פנוטיפית מִבְּחִנֶּה־DLV ו-NVP בהשוואה לקו הבסיס. מבודדים קליניים עמידים ל-DLV ו/או NVP עם תחליפים הקשורים להתנגדות רגישות ל-EFV מופחתת מִבְּחִנֶּה. יותר מ-90% מהבידודים הקליניים העמידים ל-NRTI שנבדקו מִבְּחִנֶּה שמר על רגישות ל-EFV. **פרמקולוגיה קלינית**

פרמקוקינטיקה אצל מבוגרים:

טבלית למיוודין/זידוודין: מ"ג טבליות המכילות למיוודין 150 מ"ג וזידובודין 300 מ"ג הינן שקילות ביולוגיות לקומבינציה 300 mg Zidovudine/150 mg Strides Lamivudine® טבליות המכילות 300 mg lamivudine/150 mg zidovudine (מיוצרת על ידי Triangle Park, NC 27709 GlaxoSmithKline, Research ארה"ב) כאשר ניתנת בצום.

טבלית Efavirenz: טבלית efavirenz באריזה משותפת המכילה 600 מ"ג של efavirenz היא שקולה ביולוגית לסוסטיבה® טבליה המכילה 600 מ"ג של Efavirenz (מיוצרת על ידי חברת 08543 Bristol-MyersSquibb, Princeton, NJ ארה"ב), במצב צום.

למיבודין: התכונות הפרמקוקינטיות של lamivudine בחולים בצום מסוכמים בטבלה 1. לאחר מתן פומי, lamivudine נספג במהירות ומופץ באופן נרחב. הקישור לחלבון פלזמה נמוך. כ-70% מהמינון תוך ורידי של lamivudine מוחזר כתרופה ללא שינוי בשתן. מטבוליזם של lamivudine הוא מסלול חיסול מינורי. בבני אדם, המטבוליט היחיד הידוע הוא המטבוליט טרנס-סולפוקסיד

(כ-5% ממנה פומית לאחר 12 שעות). ריכוזי מטבוליט זה בסרום לא נקבעו.

זידובדין: התכונות הפרמקוקינטיות של zidovudine בחולים בצום מסוכמים בטבלה 1. לאחר מתן אוראלי, zidovudine נספג במהירות ומופץ באופן נרחב. הקישור לחלבון פלזמה נמוך. זידובדין מסולק בעיקר על ידי חילוף חומרים בכבד. המטבוליט העיקרי של zidovudine הוא azido-3'-deoxy-5'-O-β-Dglucopyranuronosylthymidine (GZDV). אזור GZDV מתחת לעקומה (AUC) גדול בערך פי 3 מה-AUC של zidovudine. התאוששות בשתן של zidovudine ו-GZDV מהווה 11%-74% מהמינון לאחר מתן פומי, בהתאמה. מטבוליט שני, 3'-deoxythymidine-AMT (אמינו, זוהה בפלזמה. ה-AUC ה-AMT היה חמישית מה-AUC של zidovudine).

טבלה 1: פרמטרים פרמקוקינטיים* עבור למיבודין וזידובדין במבוגרים

זידובדין		למיבודין		פרמטר
n =5	10 ±64	n =12	16 ±86	זמינות ביולוגית דרך הפה (%) נפח לכאורה של התפלגות (ליטר/ק"ג) קשירת חלבון פלזמה (%) CSF: יחס פלזמה: אישור מערכתי
n =8	0.6 ±1.6 38>	n =20	0.4 ±1.3 36>	
n =39	[2.62 עד 0.04]0.60	n =38	[0.47 עד 0.04]0.12	(ליטר/שעה/ק"ג) פינוי כליות (ליטר/שעה/ק"ג) זמן מחצית חיים של חיסול (שעה)
n =6	0.6 ±1.6	n =20	0.06 ±0.33	
n =9	0.05 ±0.34 3 עד 0.5	n =20	0.06 ±0.22 7 עד 5	

*הנתונים מוצגים כממוצע ± סטיית תקן למעט היכן שצוין. [חציון]
טווח].
‡ילדים.
§מבוגרים.
|| טווח משוער.

Efavirenz:

ספיגה וזמינות ביולוגית:

שיא ריכוזי Efavirenz בפלסמה של 1.6-9.1 מיקרומוטר הושגו עד 5 שעות לאחר מנות פומיות בודדות של 100 מ"ג עד 1600 מ"ג שניתנו למתנדבים לא נגועים. עליות הקשורות למינון ב-C מקסימום ו-AUC נראו במינונים של עד 1600 מ"ג; העליות היו פחות מפרופורציונליות מה שמצביע על ירידה בספיגה במינונים גבוהים יותר.

בחולים נגועים ב-HIV במצב יציב, ממוצע C מקסימום, מתכוון ל-C דקה, וה-AUC הממוצע היו פרופורציונליים במינונים לאחר מנות יומיות של 200 מ"ג, 400 מ"ג ו-600 מ"ג. זמן שיא ריכוזי הפלזמה היו כ-3-5 שעות וריכוזי פלזמה יציב הושגו תוך 6-10 ימים. ב-35 חולים שקיבלו efavirenz 600 פעם ביום, מצב יציב C מקסימום היה 12.9 ± 3.7 מיקרומטר (ממוצע \pm SD), מצב יציב C דקה היה 5.6 ± 3.2 μM , וה-AUC היה 184 ± 73 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. הפצה: בפלזמה efavirenz עד 600 מ"ג פעם ביום למשך חודש אחד לפחות, ריכוזי נוזל המוח נעו בין 0.26 ל-1.19% (ממוצע 0.69%). מריכוז הפלזמה המקביל. שיעור זה גבוה בערך פי 3 מהחלק הלא-קשור לחלבון (חופשי) של 200 efavirenz שקיבלו (n=9) HIV-1-קשור מאוד (כ-99.75%-99.5%) לחלבוני פלזמה אנושיים, בעיקר אלבוּמין. בחולים נגועים ב Efavirenz

חילוף חומרים: מחקרים בבני אדם ובמבנה מחקרים המשתמשים במיקרוזומים של כבד אנושיים הוכיחו כי efavirenz עובר חילוף חומרים בעיקר על ידי מערכת הציטוכרום P450 למטבוליטים שעברו הידרוקסילציה עם גלוקורונידציה לאחר מכן של המטבוליטים שעברו הידרוקסילציה אלו. מטבוליטים אלה אינם פעילים למעשה נגד HIV-1. הבמבנה מחקרים מצביעים על כך ש-CYP3A4 ו-CYP2B6 הם האיזוזימים העיקריים האחראים על חילוף החומרים של efavirenz. הוכח כי Efavirenz משרה אנזימים P450, וכתוצאה מכך לגרום לחילוף החומרים שלו. מינונים מרובים של 200-400 מ"ג ליום במשך 10 ימים הביאו להיקף הצטברות נמוך מהצפוי (נמוך יותר ב-42%-22%) וזמן מחצית חיים סופי קצר יותר של 40-55 שעות (זמן מחצית חיים של מנה אחת 52-76 שעות).

חיסול: ל-Efavirenz יש זמן מחצית חיים סופי של 52-76 שעות לאחר מנות בודדות ו-40-55 שעות לאחר מנות מרובות. מחקר מאזן/הפרשה מסה של חודש נערך תוך שימוש ב-400 מ"ג ליום עם אמינון עם תווית C ניתן ביום 8. כ-34%-14 מהתווית הרדיואקטיבית נמצאה בשתן ו-61%-16 נמצאה בצואה. כמעט כל הפרשת השתן של התרופה המסומנת ברדיו הייתה בצורה של מטבוליטים.

היווה את רוב הרדיואקטיביות הכוללת שנמדדה בצואה Efavirenz

השפעת המזון על ספיגת למיוודין/זידוודין באריזה יחד עם טבליות Efavirenz: השפעת המזון לא הוערכה עבור טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz. לכן, יש ליטול טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz בתנאי צום.

השפעת המזון על ספיגת Efavirenz: מתן של 600 מ"ג (Sustiva) Efavirenz בודד עם ארוחה עתירת שומן /קלוריות (כ-1000 קק"ל, 500-600 קק"ל משומן) היה קשור לעלייה של 28% ב-AUC הממוצע של efavirenz ועלייה של 79% ב-C הממוצע מקסימום של efavirenz

ביחס לחשיפות שהושגו בתנאי צום. (לראות מינון וניהול אמצעי זהירות: מידע למטופלים).

פרמקוקינטיקה בפגיעה כלייתית

באוכלוסייה מיוחדת:

טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz אינן מומלצות לחולים עם תפקוד כליות לקוי (פינוי קריאטינין >50 מ"ל/דקה) מכיוון שטבליות lamivudine/zidovudine דורשות התאמת מינון בנוכחות אי ספיקת כליות. (ראה אמצעי זהירות ומינון וניהול).

ספיקת כבד:

הפחתה במינון היומי של zidovudine עשויה להיות נחוצה בחולים עם תפקוד כבד לקוי קל עד בינוני או שחמת כבד. לאמודין/זידוודין טבליות ארוזות יחד עם טבליות efavirenz אינן מומלצות לחולים עם תפקוד כבד לקוי מכיוון שלא ניתן לבצע התאמות במינון

Efavirenz: הפרמקוקינטיקה של efavirenz לא נחקרה כראוי בחולים עם ליקוי כבד (ראה אמצעי זהירות). **מין**

למיבודין וזידוודין: מחקר פרמקוקינטי בגברים בריאים ($n=12$) ונשים ($n=12$) לא הראה הבדלים בין המינים בחשיפה לזידוודין (AUC_{∞}) או lamivudine AUC_{∞} מנורמל למשקל הגוף

Efavirenz: נראה כי הפרמקוקינטיקה של efavirenz בחולים דומה בין גברים לנשים.

גזע

למיבודין: אין הבדלים גזעיים משמעותיים בפרמקוקינטיקה של lamivudine. **זידוודין:** הפרמקוקינטיקה של zidovudine ביחס לגזע לא נקבעה. **Efavirenz:** נראה שהפרמקוקינטיקה של efavirenz דומה בקרב קבוצות הגזע שנחקרו.

חולי ילדים

אין להשתמש בשילוב של טבליות Lamivudine 150 מ"ג/ג' 300 Zidovudine מ"ג באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz 600 מ"ג בנבדקים מתחת לגיל 12 ובאלה השוקלים מתחת ל-40 ק"ג. **חולים**

גריאטריים

טבליות Lamivudine 150 מ"ג/זידוודין 300 מ"ג ארוזות יחד עם שילוב טבליות Efavirenz 600 מ"ג לא נחקרו בחולים מעל גיל 65 (ראהאמצעי זהירות). **הריון: לראותאמצעי זהירות**

למיבודין ואפאבירנץ: אין נתונים זמינים.

זידובודין: פרמקוקינטיקה של זידובודין נחקרה במחקר שלב 1 של 8 נשים במהלך השליש האחרון של ההריון. ככל שההריון התקדם, לא הייתה עדות להצטברות תרופות. הפרמקוקינטיקה של zidovudine הייתה דומה לזו של מבוגרים שאינם בהריון. בהתאם להעברה פסיבית של התרופה על פני השליה, ריכוזי הזידוודין בפלסמה של יילודים בלידה היו שווים למעשה לאלו בפלזמה של האם בעת הלידה. למרות שהנתונים מוגבלים, נראה שטיפול תחזוקה במתדון ב-5 נשים הרוות לא משנה את הפרמקוקינטיקה של זידובודין. באוכלוסיה בוגרת שאינה בהריון, זוהה פוטנציאל לאינטראקציה (ראה פרמקולוגיה קלינית: אינטראקציות בין תרופתיות). **Efavirenz: לראותאזהרות: אמהות מניקות עם פוטנציאל לסיכון רבייה: לראותאמצעי זהירות: אמהות מניקות**

למיבודין: לדגימות של חלב אם שהתקבלו מ-20 אמהות שקיבלו מונותרפיה של למיוודין (300 מ"ג פעמיים ביום) או בטיפול משולב (150 מ"ג למיוודין פעמיים ביום ו-300 מ"ג זידובודין פעמיים ביום) היו ריכוזים ניתנים למדידה של למיוודין.

זידובודין: לאחר מתן מנה בודדת של 200 מ"ג זידובודין ל-13 נשים נגועות ב-HIV, הריכוז הממוצע של זידובודין היה דומה בחלב אדם ובנסיוב.

Efavirenz: לראותאמצעי זהירות: אמהות מניקות

אינטראקציות תרופתיות: (ראה גםאמצעי זהירות: אינטראקציות תרופתיות) **למיבודין/זידוודין:** לא נצפו שינויים משמעותיים מבחינה קלינית בפרמקוקינטיקה של lamivudine או zidovudine ב-12 מטופלים מבוגרים נגועים ב-HIV אסימפטומטיים שקיבלו מנה אחת של zidovudine (200 מ"ג) בשילוב עם מנות מרובות של למיוודין (300 מ"ג כל 12 שעות).

טבלה 2. השפעת תרופות שניתנות במקביל על Lamivudine ו-Zidovudine AUC*
 הערה: שינוי מינון שגרתי של LAMIVUDINE ו-ZIDOVUDINE אינו מובטח עם ניהול משותף של התרופות הבאות.

תרופות שעשויות לשנות את ריכוזי הדם של למיוודין					
ריכוז של בניהול משותף תרופה	למיוודין ריכוזים		נ	למיוודין מנה	תרופה מנוהלת יחד ומינון
	השתנות	AUC			
↔	95%CI: 20% עד 1%	AUC↑ 10%	11	יחיד 150 מ"ג	Nelfinavir 750מ"ג לרבעון 8 שעות x 7 עד 10 ימים
↔	: 90%CI 732% 55%	AUC↑ 43%	14	יחיד 300 מ"ג	Trimethoprim 160 מ"ג / Sulfamethoxazole 800 מ"ג מדי יום x 5 ימים
תרופות שעשויות לשנות את ריכוזי הדם של זידוודין					
ריכוז של בניהול משותף תרופה	זידוודין ריכוזים		נ	זידוודין מנה	תרופה מנוהלת יחד ומינון
	טווח	AUC			
↔	723% †78%	AUC↑ 31%	14	200מ"ג ל-8 שעות	Atovaquone 750מ"ג כל 12 שעות עם אוכל

לא דווח	95%CI: 54% עד 98%	AUC↑ 74%	12	200 מ"ג ל-8 שעות	פלוקונאזול 400 מ"ג ביום
↔	טווח 716% †64%	AUC↑ 43%	9	200 מ"ג ל-4 שעות	מתדון 90 מ"ג ביום
↔	טווח 28% עד 41%	↓AUC 35%	11	יחיד 200 מ"ג	Nelfinavir 750 מ"ג לרבעון 8 שעות x 7 עד 10 ימים
לא מוערך	טווח 7100% †170%	AUC↑ 106%	3	2 מ"ג/ק"ג כל 8 שעות ימים 3 x	פרובנסיד 500 מ"ג כל פעם 6 שעות x יומיים
↔	95%CI: 15% עד 34%	↓AUC 25%	9	200 מ"ג ל-8 שעות ימים 4 x	Ritonavir 300 מ"ג כל פעם 6 שעות x 4 ימים
לא מוערך	טווח 764% †130%	AUC↑ 80%	6	100 מ"ג ל-8 שעות ימים 4 x	חומצה ולפרואית 250 מ"ג או 500 מ"ג לרבעון 8 שעות x 4 ימים

↑=להגביר; ↓=להקטין; ↔=ללא שינוי משמעותי;

רווח סמך = CI; שטח מתחת לעקומת הריכוז מול הזמן = AUC.

*טבלה זו אינה כוללת הכל. †טווח משוער

של הבדל באחוזים.

Ribavirin: נתונים במבחנה מצביעים על כך ש-ribavirin מפחית את הזרחון של zidovudine lamivudine, stavudine, and עם זאת, לא נצפתה אינטראקציה פרמקוקינטית (למשל, ריכוזי פלזמה או ריכוזי מטבוליטים פעילים פעילים תוך-תאיים) או פרמקודינמית (למשל, אובדן דיכוי וירולוגי HIV/HCV) כאשר ריבאוירין ולמיודין (n=18), (n=10) stavudine, או (n=6) zidovudine ניתנו במקביל כחלק ממשטר ריבוי תרופות לחולים הנגועים ב-HIV/HCV במקביל (ראה אזהרות).

Efavirenz:

אינטראקציות תרופתיות (ראה גם התוויות נגד ואמצעי זהירות: אינטראקציות תרופתיות)

הוכח ל-Efavirenz *in vivo* לגרום לאנזימי כבד, ובכך להגביר את הביו-טרנספורמציה של תרופות מסוימות שעברו חילוף חומרים על ידי CYP3A4. **במבחנה** מחקרים הראו כי efavirenz עיכב 2C19, P450 isozymes 3A4 ו-2C9 עם K_a ערכים (8.5-17 מיקרומטר) בטווח של ריכוזי פלסמה של efavirenz שנוצפו. **במבחנה** מחקרים, efavirenz לא עיכב CYP2E1 ועיכב CYP2D6 ו-CYP1A2^{אני} ערכים (82-160 μm) רק בריכוזים הרבה מעל אלה שהושגו קלינית. ההשפעות על פעילות CYP3A4 צפויות להיות דומות בין מינונים של 200 מ"ג, 400 מ"ג ו-600 מ"ג של efavirenz. מתן משותף של efavirenz עם תרופות המחולקות בעיקר על ידי איזוזימים 2C9, 2C19 ו-3A4 עלול לגרום לשינוי בפלזמה

ריכוזי התרופה הניתנת במקביל. תרופות המעוררות פעילות CYP3A4 צפויות להגביר את הפינוי של efavirenz וכתוצאה מכך ריכוזי פלזמה מופחתים. מחקרים על אינטראקציות תרופתיות בוצעו עם efavirenz ותרופות אחרות שעשויות להיות ניתנות במקביל או תרופות המשמשות בדרך כלל כבדיקות לאינטראקציה פרמקוקינטית. ההשפעות של מתן משותף של efavirenz על ה-AUC ו-C₁ מקסימום מסוכמים בטבלה 2 (השפעת efavirenz על תרופות אחרות) ובטבלה 3 (השפעת תרופות אחרות על efavirenz). למידע לגבי המלצות קליניות ראה **אמצעי זהירות: אינטראקציות תרופתיות.**

שולחן 3: השפעת Efavirenz על פלזמה C של תרופה שניתלה יחד מקסימום AUC 1- C, דקה

בניהול משותף תרופה	מנה	אפבירנוץ מנה	נושא ts	תרופה מנוהלת יחד (שינוי ממוצע)		
				חסר תחושה אה של	AUC (90%CI)	גדקה (90%CI)
Atazanavir	400מ"ג לרבעון עם ארוחה קלה 1-20 ד	600מ"ג qd עם אור ארוחה ד 7-20	27	59% ↓ (49-67%)	74% ↓ (68-78%)	93% ↓ (90-95%)
	400מ"ג qd ד 1-6, אם כן 300מ"ג qd ד 7-20 עם 100מ"ג qd 1 ארוחה קלה	600מ"ג ליחידה אחת 2 ח אחרי atazanavir 1 ritonavir ד 7-20	13	14% ↑ (1-17) 58%	39% ↑ (2-88%)	48% ↑ (24-76%)
אינדינביר	1000מ"ג x 8h 10 ימים אחרי הבוקר מנה	600מ"ג x 10 ימים	20	↔ ^ב	33% ↓ (26-39%)	39% ↓ (24-51%)
	אחרי אחר הצהריים מנה אחרי הערב מנה			↔ ^ב	37% ↓ (26-46%)	52% ↓ (47-57%)
				29% ↓ (11-43%)	46% ↓ (37-54%)	57% ↓ (50-63%)
Lopinavir/ ritonavir	400/100מ"ג 9 ימים x 12h q	600מ"ג x 9 ימים	11,7	↔ ^ט	19% ↓ (3% ↑-36 ↓)	39% ↓ (3-62%)
Nelfinavir	750מ"ג לשעה 8 שעות x 7 ימים	600מ"ג x 7 ימים	10	21% ↑ (10-33%)	20% ↑ (8-34%)	↔

גדקה	תרופה מנוהלת יחד (%שינוי ממוצע)			חצר תחוש אה של נושא ts	אפבירנץ מנה	מנה	בניהול משותף תרופה
	AUC 90%CI	למסייג 90%CI	AUC 90%CI				
43% ↓ (21-59%)	37% ↓ (25-48%)	40% ↓ (30-48%)		11	600מ"ג x 10ימים	500מ"ג x Q12h 8ימים	מטבוליט AG-1402
42% ↑ (9-86%) ^ה	18% ↑ (6-33%)	24% ↑ (12-38%)				לאחר מנת AM	Ritonavir
24% ↑ (3-50%) ^ה	↔	↔				לאחר מנת PM	
56% ↓ (16-77%) ^ה	62% ↓ (45-74%)	50% ↓ (28-66%)		12	600מ"ג x 10ימים	200מ"ג לשעה 8 שעות x 10ימים	סקווינאביר SGC
265% ↑ (37-873%)	↔	↔		9	600מ"ג x 14ימים	150מ"ג x Q12h 14ימים	למיבודין
↔	↔	↔		29	600מ"ג x 14ימים	300מ"ג qd	טנופובירה
225% ↑ (43-640%)	↔	↔		9	600מ"ג x 14ימים	300מ"ג x Q12h 14ימים	זידובודין
NA	↔	22% ↑ (4-42%)		14	400מ"ג x 7ימים	600מ"ג יחיד מנה	אזיתרומיצין
53% ↓ (42-63%)	39% ↓ (30-46%)	26% ↓ (15-35%)		11	400מ"ג x 7ימים	500מ"ג x Q12h 7ימים	קלריתרמיצין
26% ↑ (9-45%)	34% ↑ (18-53%)	49% ↑ (32-69%)					מטבוליט OH-14
↔	↔	↔		10	400מ"ג x 7ימים	200מ"ג x 7ימים	פלוקונאזול
44% ↓ (27-58%)	39% ↓ (21-53%)	37% ↓ (20-51%)		18	600מ"ג x 14ימים	200מ"ג x Q12h 28ימים	איטראקונאזול
43% ↓ (18-60%)	37% ↓ (14-55%)	35% ↓ (12-52%)					Hydroxyitraconazol ה
45% ↓ (31-56%)	38% ↓ (28-47%)	32% ↓ (15-46%)		9	600מ"ג x 14ימים	300מ"ג x qd 14ימים	ריפאבוטין
NA	77% ↓ ^ה	61% ↓ ^ה		NA	400מ"ג x 9ימים	400מ"ג לשעה 12 שעות יום אחד אז x 200מ"ג qd 8ימים x Q12h	ווריקונאזול
NA	55% ↓ ^{אני} (45-62%)	36% ↓ ^{אני} (49% -21)			300מ"ג על 7 ימים	300מ"ג qd 12שעות ימים 2-7	
NA	7% ↓ (13%↑-23↓)	23% ↑ (53%↑-1↓)			300מ"ג על 7 ימים	400מ"ג לשעה 12 שעות ימים 2-7	
69% ↓ (49-81%)	43% ↓ (34-50%)	14% ↓ (1-26%)		14	600מ"ג x 15ימים	10מ"ג x qd 4ימים	אטורבסטטין
48% ↓	32% ↓	15% ↓					סך הכל פעיל

גדקה	תרופה מנוהלת יחד (%שינוי ממוצע)			מסר תחוש אה של נושא ts	אפבירנץ מנה	מנה	בניהול משותף תרופה
	AUC 90%CI	למסיוס 90%CI	AUC 90%CI				
(23-64%)	(21-41%)	(2-26%)					(לרבות מטבוליטים)
19% ↓ (0-35%)	44% ↓ (26-57%)	32% ↓ ↑-59 ↓ 12%	13	600מ"ג x 15ימים	40מ"ג x qd 4ימים		פראבסטטין
45% ↓ (20-62%)	68% ↓ (62-73%)	72% ↓ (63-79%)	14	600מ"ג x 15ימים	40מ"ג x qd 4ימים		סימבסטטין
NA	60% ↓ (52-68%)	68% ↓ (55-78%)					סך הכל פעיל (לרבות מטבוליטים)
35% ↓ (24-44%)	27% ↓ (20-33%)	20% ↓ (15-24%)	12	600מ"ג x 14ימים	200מ"ג x qd 3ימים, 200 מ"ג הצעת מחיר 3 ימים, לאחר מכן 400 מ"ג ימים 29 x qd		קרבמזפין
13% ↓ (7% ↑-30 ↓)	↔	↔					מטבוליט אפוקסיד
NA	↔	24% ↓ (18-30%)	11	600מ"ג x 10ימים	10מ"ג יחיד מנה		Cetirizine
63% ↓ (44-75%)	69% ↓ (55-79%)	60% ↓ (50-68%)	13	600מ"ג x 14ימים	240מ"ג x 21ימים		דילטיזם
62% ↓ (44-75%)	75% ↓ (59-84%)	64% ↓ (57-69%)					Desacetyl דילטיזם
37% ↓ (17-52%)	37% ↓ (17-52%)	28% ↓ (7-44%)					N-monodesmethyl דילטיזם
NA	37% ↑ (25-51%)	↔	13	400מ"ג x 10ימים	50מיקרוגרם יחיד מנה		אתניניל אסטרדיול
NA	↔	16% ↑ (2-32%)	12	600מ"ג x 10ימים	2מ"ג יחיד מנה		לוראזפאם
NA	52% ↓ (33-66%)	45% ↓ (25-59%)	11	600מ"ג x 14-21ימים	יציב תחזוקה 100-35מ"ג יום יומי		מתדון
↔	↔	↔	16	600מ"ג x 14ימים	20מ"ג x qd 14ימים		פארוקסטין
46% ↓ (31-58%)	39% ↓ (27-50%)	29% ↓ (15-40%)	13	600מ"ג x 14ימים	50מ"ג x qd 14ימים		סטרלין

↑ מציין עלייה ↓ מציין ירידה ↔ מציין ללא שינוי או עלייה או ירידה ממוצעת של >10%.
 א בהשוואה ל-400 atazanavir מ"ג ליום בלבד. מינון השוואה של
 ב אינדינביר היה 800 מ"ג כל 8 שעות 10 ימים.
 ג עיצוב קבוצתי מקביל; n עבור n, lopinavir/ritonavir, efavirenz + lopinavir/ritonavir עבור lopinavir/ritonavir בלבד. הערכים
 ד הם עבור lopinavir; הפרמקוקינטיקה של 100 ritonavir מ"ג לשעה לא מושפעת מ-efavirenz במקביל.

ה 95%CI.
 ו קפסולת ג'לטין רכה.
 ז לא זמין 90% CI fumarate.
 ח Tenofovirdisoproxil

שולחן 3:

השפעת Efavirenz על פלזמה של תרופה שניתלה יחד מקסימום AUC ו- C₁ דקה

גדקה	תרופה מנוהלת יחד (%שינוי ממוצע)		חסר תחושה אה של נושא ts	אפבירנוץ מנה	מנה	בניהול משותף תרופה
	AUC)90%CI(למקסימום)90%CI(

אניביחס למתן מצב יציב של voriconazole (400 מ"ג ליום אחד, ולאחר מכן 200 מ"ג לרבע שעה למשך יומיים).
 ילא זמין בגלל לא מספיק נתונים. NA = לא זמין.

טבלה 4:

השפעת התרופה המנוהלת יחד על Efavirenz Plasma C₁ מקסימום AUC ו- C₁ דקה

גדקה	אפבירנוץ (%שינוי ממוצע)		למקסימום)90%CI(נומבר ר של נושא ס	אפבירנוץ מנה	מנה	מנהל משותף דר סם
	AUC)90%CI(למקסימום)90%CI(
↔	↔	↔		11	200מ"ג x 14 ימים	800מ"ג לשמונה שעה x 14 ימים	אינדינביר
16% ↓ ↑-42 ↓ (20%)	16% ↓ ↑-38 ↓ (15%)	↔		11,12	600מ"ג x 9 ימים	400/100 q12h 9 ימים	לופנאביר/ ritonavir
21% ↓ ↑-53 ↓ (33%)	12% ↓ ↑-35 ↓ (18%)	12% ↓ ↑-32 ↓ (13%)		10	600מ"ג x 7 ימים	750מ"ג לשמונה שעה x 7 ימים	Nelfinavir
25% ↑ ↓(7-46%)	21% ↑ (10-34%)	14% ↑ (4-26%)		9	600מ"ג x 10 ימים	500מ"ג q12h 8 ימים	Ritonavir
14% ↓ ↓(2-24%)	12% ↓ (4-19%)	13% ↓ (5-20%)		13	600מ"ג x 10 ימים	1200מ"ג q8h 10 ימים	סקווינאביר SGC
↔	↔	↔		30	600מ"ג x 14 ימים	300מ"ג qd	טנופוביר
↔	↔	↔		14	400מ"ג x 7 ימים	600מ"ג מנה בודדת	אזיתרומיצין
↔	↔	11% ↑ (3-19%)		12	400מ"ג x 7 ימים	500מ"ג q12h 7 ימים	קלריתרמיצין
22% ↑ (5-41%)	16% ↑ (6-26%)	↔		10	400מ"ג x 7 ימים	200מ"ג x 7 ימים	פלוקונאזול
↔	↔	↔		16	600מ"ג x 28 ימים	200מ"ג q12h x 14 ימים	איטראקונאזול
12% ↓ (1% ↑-24 ↓)	↔	↔		11	600מ"ג x 14 ימים	300מ"ג x qd 14 ימים	ריפאבוטין
32% ↓ (15-46%)	26% ↓ (15-36%)	20% ↓ (11-28%)		12	600מ"ג x 7 ימים	600מ"ג x 7 ימים	ריפמפין

טבלה 4: השפעת התרופה המנוהלת יחד על Efavirenz Plasma C מקסימום AUC ו-C_{12h}, דקה

מנהל משותף דרסם	מנה	אפבירנץ מנה	נומבר של נושאים	אפבירנץ (%שינוי ממוצע)		
				AUC (%90CI)	גמקסימום (%90CI)	גדקה (%90CI)
ווריקונאזול	400מ"ג x 12h q12h יום אז 200מ"ג q12h 8ימים	400מ"ג x 9ימים	NA	44% ↑	38% ↑	NA
				↔	14% ↓ (7-21%)	↔
	300מ"ג q12h 2-7	300מ"ג על 7 ימים		17% ↑ (6-29%)	↔	NA
	400מ"ג q12h 2-7	300מ"ג על 7 ימים				NA
אטורבסטטין	10מ"ג x 4 q12h	600מ"ג x 15ימים	14	↔	↔	↔
פראבסטטין	40מ"ג x 4 q12h	600מ"ג x 15ימים	11	↔	↔	↔
סימבסטטין	40מ"ג x 4 q12h	600מ"ג x 15ימים	14	↔	12% ↓ (8% ↓-28)	12% ↓ (3% ↓-25)
אלומיניום הידרוקסיד 400מ"ג מגנזיום הידרוקסיד 400מ"ג, פלוס סימטיקון 40מ"ג	30מ"ג מנה בודדת	400מ"ג יחיד מנה	17	↔	↔	NA
קר במזפין	200מ"ג x 3 q12h 3ימים, 200מ"ג הערת מחיר x 3 ימים, 3 לאחר מכן 400מ"ג q12h x 15 ימים	600מ"ג x 35ימים	14	36% ↓ (32-40%)	21% ↓ (15-26%)	47% ↓ (41-53%)
Cetirizine	10מ"ג יחיד מנה	600מ"ג x 10ימים	11	↔	↔	↔
דילטיזם	240מ"ג x 14ימים	600מ"ג x 28ימים	12	11% ↑ (5-18%)	16% ↑ (6-26%)	13% ↑ (1-26%)
אתיניל אסטרדיול	50מיקרוגרם יחיד מנה	400מ"ג x 10ימים	13	↔	↔	↔
פמוטידין	40מ"ג יחיד מנה	400מ"ג יחיד מנה	17	↔	↔	NA
פארוקסטין	20מ"ג x 14 q12h	600מ"ג x 14ימים	12	↔	↔	↔
סטרלין	50מ"ג x 14 q12h	600מ"ג x 14ימים	13	↔	11% ↑ (6-16%)	↔

↑ מציין עלייה >10%, ↓ מציין ירידה, ↔ מציין ללא שינוי או עלייה או ירידה ממוצעת של

א עיצוב קבוצתי מקביל; n עבור n, efavirenz + lopinavir/ritonavir, עבור efavirenz בלבד.

טבלה 4: השפעת התרופה המנוהלת יחד על Efavirenz Plasma C מקסימום AUC-1, דקה					
מנהל משותף דרסם	מנה	אפבירנץ מנה	נומבר ר של נושא ס	אפבירנץ (%שינוי ממוצע)	
				AUC (90%CI)	AUC (90%CI)
				גדקה (90%CI)	גמקסימום (90%CI)

^א 95%CI.
^ג קפסולת ג'לטין רכה.
^ד לא זמין 90% CI fumarate.
^ה Tenofovir disoproxil
 וביחס למתן אפבירנץ במצב יציב (600 מ"ג פעם ביום למשך 9 ימים). NA = לא זמין.

אינדיקציות ושימוש

טבלית Lamivudine/Zidovudine ארוזה יחד עם טבלית Efavirenz מיועדת לחולים מעל גיל 12 ולכאלה ששוקלים 40 ק"ג לטיפול בזיהום HIV. **התוויות נגד**

למיבודין/זידוודין טבליות ארוזות יחד עם efavirenz הן התוויות נגד בחולים עם רגישות יתר משמעותית קלינית שהוכחה בעבר לכל אחד ממרכיבי המוצר.

אפבירנץ אין להינתן במקביל עם אסטמיזול, בפרידיל, ציספריד, מידאזולם, פימוזיד, טריאזולם או נגזרות ארגוט מכיוון שהתחרות על CYP3A4 על ידי efavirenz עלולה לגרום לעיכוב חילוף החומרים של תרופות אלו וליצור פוטנציאל לתופעות לוואי חמורות ו/או מסכני חיים. (למשל, הפרעות קצב לב, סדציה ממושכת או דיכאון נשימתי). אין לתת אפבירנץ במקביל למינונים סטנדרטיים של ווריקונאזול מכיוון שאפבירנץ מפחית משמעותית את ריכוזי הווריקונאזול בפלזמה (ראה **אינטראקציות סמים, טבלאות 2 ו-3; אמצעי זהירות: אינטראקציות תרופתיות, טבלה 5**).

אזהרות

Efavirenz טבליות ארוזות יחד עם טבליות Lamivudine/Zidovudine אין להינתן במקביל לתכשירים אחרים המכילים אף אחת משלוש התרופות הללו. יש לעיין במידע המרשם המלא עבור כל התרופות הנחשבות לשימוש עם שילוב של טבליות למיוודין/זידוודין באריזות יחד עם טבליות Efavirenz לפני התחלת טיפול משולב עם טבליות למיוודין/זידוודין וטבליות efavirenz. **טבליות למיבודין/זידוודין:**

דיכוי מח עצם: יש להשתמש ב-Lamivudine/Zidovudine בזירות בחולים שיש להם דיכוי מח עצם המעיד על ידי ספירת גרנולוציטים >1,000 תאים/מ"מ או המוגלובין >9.5 גרם/ד"ל (ראה תגובות שליליות). ספירת דם תכופה מומלצת בחום בחולים עם מחלת HIV מתקדמת המטופלים ב-lamivudine/zidovudine

נמחק:
 נמחק; ניתן לתת מינונים מותאמים של efavirenz-ivoniconazole במקביל.
נמחק; זמינות וניהול: מינון התאמה

טאבלטים. עבור אנשים הנגועים ב-HIV וחולים עם מחלת HIV אסימפטומטית או מוקדמת, מומלצת ספירת דם תקופתית.

חומצה לקטית/הפטומגליה חמורה עם סטטוזיס: חמצת לקטית והפטומגליה חמורה עם סטטוזיס, כולל מקרים קטלניים, דווחו בשימוש באנלוגים של נוקלאוזידים לבד או בשילוב, כולל למיוודין, זידובודין ואנטי-רטרו-ויראליים אחרים. רוב המקרים הללו היו בנשים. השמנת יתר וחיפה ממושכת לנוקלאוזידים עשויים להיות גורמי סיכון. יש לנקוט משנה זהירות בעת מתן שילוב של lamivudine וזידובודין לכל חולה עם גורמי סיכון ידועים למחלת כבד; אולם מקרים דווחו גם בחולים ללא גורמי סיכון ידועים. יש להשעות את הטיפול עם טבליות lamivudine/zidovudine בכל חולה שמפתח ממצאים קליניים או מעבדתיים המעידים על חמצת לקטית או רעילות בכבד בכבד (העשויה לכלול hepatomegaly וסטטוזיס גם בהעדר עליות בולטות של טרנסמינאזות).

מיופתיה: מיופתיה ומיוזיטיס עם שינויים פתולוגיים, בדומה לזו הנוצרת על ידי מחלת HIV, נקשרו לשימוש ממושך בזידובודין, ולכן עלולות להתרחש עם טיפול בטבליות למיוודין/זידובודין.

החמרות של הפטיטיס לאחר טיפול: בניסויים קליניים בחולים שאינם נגועים ב-HIV שטופלו ב lamivudine-עבור הפטיטיס B כרונית, התרחשו עדויות קליניות ומעבדתיות להחמרה של הפטיטיס לאחר הפסקת הטיפול ב-lamivudine. החמרות אלו זוהו בעיקר על ידי עליות ALT בסרום בנוסף להופעה מחדש של DNA ויראלי של הפטיטיס (HBV DNA) B. למרות שנראה שרוב האירועים היו מוגבלים מעצמם, דווח על מקרי מוות בחלק מהמקרים. אירועים דומים דווחו מניסיון שלאחר השיווק לאחר שינויים ממשטרי טיפול ב-HIV המכילים למיוודין למשטריים שאינם מכילים למיוודין בחולים הנגועים ב-HIV וגם ב-HBV. הקשר הסיבתי להפסקת הטיפול בלמיוודין אינו ידוע. מטופלים צריכים להיות במעקב צמוד עם מעקב קליני ומעבדתי לפחות מספר חודשים לאחר הפסקת הטיפול. אין מספיק ראיות כדי לקבוע אם התחלה חוזרת של lamivudine משנה את מהלך ההחמרות של הפטיטיס לאחר הטיפול.

השתמש עם משטרים מבוססי אינטרפרון וריבווירין: במבחנה מחקרים הראו כי ribavirin יכול להפחית את הזרחון של אנלוגים של נוקלאוזיד פירמידין כגון למיוודין וזידובודין. למרות שלא נראתה עדות לאינטראקציה פרמקוקינטית או פרמקודינמית (למשל, אובדן דיכוי וירולוגי של HIV/HCV) כאשר ריבאווירין ניתנה יחד עם למיוודין/טבליות idovudine בחולים עם HIV/HCV במקביל (ראה אמצעי זהירות: תרופה

אינטראקציות), אי פיצוי כבד (חלקם קטלני) התרחש בחולים הנגועים ב-HIV/HCV המקבלים טיפול אנטי-רטרו-ויראלי משולב ב-HIV ואינטרפרון אלפא עם או בלי ריבאוירין. יש לעקוב מקרוב אחר חולים המקבלים אינטרפרון אלפא עם או בלי ribavirin ו-Lamivudine/Zidovudine עבור רעילות הקשורות לטיפול, במיוחד אי פיצוי כבד, נויטרופניה ואנמיה. הפסקת נטילת טבליות lamivudine/zidovudine צריכה להיחשב כמתאימה מבחינה רפואית. יש לשקול הפחתת מינון או הפסקה של אינטרפרון אלפא, ribavirin ואז שניהם גם אם נצפתה החמרה ברעילות קלינית, לרבות אי פיצוי כבד (למשל, Pugh <6 Childs) (ראה את המידע המלא על המרשם לאינטרפרון וריבאוירין).

Efavirenz:

התראה: גלה על תרופות שאסור ליטול עם efavirenz. הצהרה זו כלולה גם על תוויות הבקבוקים של המוצר. (לראות התוויות נגדו אמצעי זהירות: אינטראקציות תרופתיות).

אין להשתמש ב-Efavirenz כחומר יחיד לטיפול בזיהום ב-HIV-1 או להוסיף אותו כגורם יחיד למשטר כושל. כמו כל שאר מעכבי ה-Nucleoside Reverse Transcriptase, וירוס עמיד מופיע במהירות כאשר Efavirenz ניתנת כמונתרפיה. הבחירה בתרופות אנטי-רטרו-ויראליות חדשות לשימוש בשילוב עם efavirenz צריכה לקחת בחשבון את הפוטנציאל של עמידות צולבת ויראלית.

תסמינים פסיכיאטריים: חוויות שליליות פסיכיאטריות חמורות דווחו בחולים שטופלו ב-efavirenz. בניסויים מבוקרים של 1008 מטופלים שטופלו במשטרים המכילים efavirenz במשך ממוצע של 2.1 שנים ו-635 מטופלים שטופלו במשטר בקרה במשך ממוצע של 1.5 שנים, התדירות של אירועים פסיכיאטריים חמורים ספציפיים בקרב מטופלים שקיבלו אפבירנץ או משטרי בקרה, בהתאמה, הייתה: דיכאון חמור (2.4%, 0.9%), מחשבות אובדניות (0.7%, 0.3%), ניסיונות התאבדות לא קטלניים (0.5%, 0), התנהגות תוקפנית (0.4%, 0.5%), תגובות פרנואידיות (0.4%, 0.3%), ותגובות מאניות (0.2%, 0.3%). כאשר סימפטומים פסיכיאטריים דומים לאלו שצוינו לעיל שולבו והוערכו כקבוצה בניתוח רב גורמים של נתונים ממחקר 006, טיפול ב-efavirenz היה קשור לעלייה בהופעה של תסמינים פסיכיאטריים נבחרים אלה. גורמים נוספים הקשורים לעלייה בהופעת תסמינים פסיכיאטריים אלו היו היסטוריה של שימוש בסמים בהזרקה, היסטוריה פסיכיאטרית וקבלת תרופות פסיכיאטריות בכניסה למחקר; קשרים דומים נצפו גם בקבוצת הטיפול ב-efavirenz וגם בקבוצת הביקורת. במחקר 006, הופעת תסמינים פסיכיאטריים רציניים חדשים התרחשה במהלך המחקר הן עבור חולים שטופלו ב-efavirenz והן עבור חולים שטופלו בביקורת. אחוז אחד של במחקר 006, הופעת תסמינים פסיכיאטריים רציניים חדשים התרחשה במהלך המחקר הן עבור חולים שטופלו בביקורת. אחוז אחד של במחקר 006, הופעת תסמינים פסיכיאטריים רציניים חדשים התרחשה במהלך המחקר הן עבור חולים שטופלו ב-efavirenz והן עבור חולים שטופלו בביקורת. אחוז אחד של

חולים שטופלו ב-efavirenz הפסיקו את הטיפול או הפסיקו את הטיפול בגלל אחד או יותר מהתסמינים הפסיכיאטריים הנבחרים הללו. היו גם דיווחים מזדמנים לאחר השיווק על מוות כתוצאה מהתאבדות, אשליות והתנהגות דמוית פסיכוזה, אם כי לא ניתן לקבוע קשר סיבתי לשימוש ב-efavirenz מדיווחים אלו. מטופלים עם חוויות שליליות פסיכיאטריות חמורות צריכים לפנות להערכה רפואית מיידית כדי להעריך את האפשרות שהתסמינים עשויים להיות קשורים לשימוש ב-efavirenz, ואם כן, כדי לקבוע אם הסיכונים של המשך הטיפול עולים על היתרונות (ראהתגובות שליליות).

תסמינים של מערכת העצבים: 53% מהחולים שקיבלו efavirenz בניסויים מבוקרים דיווחו על תסמינים של מערכת העצבים המרכזית בהשוואה ל-25% מהחולים שקיבלו משטרי בקרה. תסמינים אלו כללו, בין היתר, סחרחורת (28.1%), נדודי שינה (16.3%), פגיעה בריכוז (8.3%), ישנוניות (7.0%), חלומות חריגים (6.2%) והזיות (1.2%). תסמינים אלו היו חמורים ב-2.0% מהמטופלים, ו-2.1% מהמטופלים הפסיקו את הטיפול כתוצאה מכך. תסמינים אלו מתחילים בדרך כלל במהלך היום הראשון או השני לטיפול ובדרך כלל חולפים לאחר 2-4 השבועות הראשונים של הטיפול. לאחר 4 שבועות של טיפול, השכיחות של תסמיני מערכת העצבים בדרגת חומרה בינונית לפחות נעה בין 5% ל-9% בחולים שטופלו במשטרים המכילים efavirenz ובין 3% ל-5% בחולים שטופלו במשטר ביקורת. **אזהרות:** **תסמינים פסיכיאטריים.** מינון לפני השינה עשוי לשפר את הסבילות לתסמינים אלה של מערכת העצבים (ראהתגובות שליליות מינון וניהול).

ניתוח של נתונים ארוכי טווח ממחקר 006 (חציון מעקב 180 שבועות, 102 שבועות ו-76 שבועות עבור חולים שטופלו ב-efavirenz + zidovudine + lamivudine, efavirenz + lamivudine, efavirenz + zidovudine + lamivudine + lamivudine, efavirenz + zidovudine + lamivudine, efavirenz + zidovudine + lamivudine, efavirenz + zidovudine + lamivudine + lamivudine, efavirenz + zidovudine + lamivudine + lamivudine) הראה כי, 24 שבועות של טיפול, השכיחות של תסמינים חדשים של מערכת העצבים בקרב חולים שטופלו ב-efavirenz היו דומות בדרך כלל לאלו בזרוע הבקרה המכילה אינדינביר.

חולים המקבלים efavirenz צריכים להיות ערים לפוטנציאל להשפעות נוספות של מערכת העצבים המרכזית כאשר efavirenz משמש במקביל עם אלכוהול או תרופות פסיכואקטיביות. מטופלים שחווים תסמינים של מערכת העצבים המרכזית כגון סחרחורת, פגיעה בריכוז ו/או נמנום צריכים להימנע ממשומות שעלולות להיות מסוכנות כגון נהיגה או הפעלת מכונות.

אינטראקציות תרופתיות: שימוש בו-זמני ב-efavirenz ו-St. John's wort (*Hypericum perforatum*) או מוצרים המכילים סנט ג'ון אינם מומלצים. מתן משותף של מעכבי טרנסציפטאז הפוכים שאינם נוקלאוזידיים (NNRTIs), כולל efavirenz, עם סנט ג'ון וורט צפוי להפחית באופן משמעותי את ריכוזי NNRTI ועלול לגרום לרמות לא אופטימליות של efavirenz ולהוביל לאובדן תגובה וירולוגית ועמידות אפשרית לאפאבירנץ או ל- מחלקה של NNRTIs.

פוטנציאל סיכון רבייה: קטגוריית הריון D. אם נעשה שימוש בתרופה זו במהלך השליש הראשון של ההריון, או אם המטופלת נכנסת להריון בזמן נטילת התרופה, יש ליידע את המטופלת על הנזק הפוטנציאלי לעובר. efavirenz-יש להשתמש תמיד באמצעי מניעה מחסום בשילוב עם שיטות מניעה אחרות (למשל, אמצעי מניעה אוראליים או הורמונליים אחרים). נשים בגיל הפוריות צריכות לעבור בדיקת הריון לפני התחלת הטיפול ב. efavirenz עלול לגרום לנזק לעובר כאשר ניתן במהלך השליש הראשון לאישה הרה. יש להימנע מהריון בנשים המקבלות Efavirenz

אין מחקרים נאותים ומבוקרים בנשים בהריון. יש להשתמש ב-Efavirenz במהלך ההריון רק אם התועלת הפוטנציאלית מצדיקה את הסיכון הפוטנציאלי לעובר, כגון בנשים הרות ללא אפשרויות טיפוליות אחרות. נכון ליולי 2005, מרשם ההריון האנטי-רטרו-ויראלי קיבל דיווחים פרוספקטיביים על 282 הריונות שנחשפו למשטריים המכילים אפבירנץ, שכמעט כולם היו חשיפות בשליש הראשון (277 הריונות). מומים מולדים התרחשו ב-5 מתוך 288 לידות חי (חשיפה בשליש הראשון) וב-1 מתוך 14 לידות חי (חשיפה של השליש השני/שלישי). אף אחד מהפגמים שדווחו באופן פרוספקטיבי לא היו מומים בצינור העצבי. עם זאת, היו ארבעה דיווחים רטרוספקטיביים על ממצאים התואמים עם מומים בצינור העצבי, כולל meningomyelocele. כל האמהות נחשפו למשטרים המכילים efavirenz בשליש הראשון. למרות שלא הוכח קשר סיבתי של אירועים אלה לשימוש ב-efavirenz, פגמים דומים נצפו במחקרים פרה-קליניים של efavirenz.

מומים נצפו ב-3 מתוך 20 עוברים/תינוקות מקופי cynomolgus שטופלו ב-efavirenz (לעומת 0 מתוך 20 ביקורות נלוות) במחקר רעילות התפתחותית. הקופים ההריונים קיבלו מינון של אפבירנץ 60 מ"ג/ק" ג יומי לאורך כל ההריון (ימים פוסט-קויטאליים 150-20), מינון שהביא לריכוזי תרופות בפלזמה דומים לאלו בבני אדם שקיבלו 600 מ"ג ליום של efavirenz. נצפתה אננספליה ואנופתלמיה חד צדדית בעובר אחד, מיקרוואופתלמיה נצפתה בעובר אחר, וחך שסוע נצפה בעובר שלישי. Efavirenz חוצה את השליה בקופי cynomolgus ומייצר ריכוזי דם עובריים

בדומה לריכוזי הדם של האם. הוכח כי Efavirenz חוצה את השליה בחולדות וארנבות ומייצר ריכוזים בדם עוברי של efavirenz בדומה לריכוז האימהי. עלייה בספיגת העובר נצפתה בחולדות במינוני efavirenz שיצר ריכוזי שיא בפלזמה וערכי AUC בחולדות נקבות השקולות או נמוכות מאלה שהושגו בבני אדם שקיבלו 600 מ"ג פעם ביום של Efavirenz. Efavirenz לא יצר רעילות רבייה כאשר ניתן לארנבות בהריון במינונים שיצרו ריכוזי שיא בפלזמה דומים וערכי AUC של כמחצית מאלה שהושגו בבני אדם שקיבלו 600 מ"ג פעם ביום של efavirenz.

אמצעי זהירות

כללי

משך התועלת הקלינית מטיפול אנטי-רטרו-ויראלי עשוי להיות מוגבל. חולים המקבלים טיפול אנטי-רטרו-ויראלי עלולים להמשיך ולפתח זיהומים אופורטוניסטיים וסיבוכים אחרים של זיהום ב-HIV, ולכן עליהם להישאר במעקב קליני צמוד של רופאים מנוסים בטיפול בחולים עם מחלות HIV קשורות.

טבלית למיוודין/זידוודין:

חולים עם זיהום משותף של HIV והפטיטיס B: בטיחות ויעילות של lamivudine לא הוכחו לטיפול בהפטיטיס B כרונית בחולים שנדבקו כפול ב-HIV ו-HBV. בחולים שאינם נגועים ב-HIV שטופלו ב-lamivudine/עבור הפטיטיס B כרונית, זוהתה הופעה של HBV עמיד לליוודין ונקשרה לתגובת טיפול מופחתת. הופעה של ויראנטים של וירוס הפטיטיס B הקשורים לעמידות לליוודין דווחה גם בחולים נגועים ב-HIV שקיבלו משטרי אנטי-רטרו-ויראליים המכילים למיוודין בנוכחות זיהום במקביל עם נגיף ההפטיטיס B. כמו כן דווחו החמרות של הפטיטיס לאחר הטיפול (ראה **אזהרות**).

טבלית Lamivudine/Zidovudine ארוזה יחד עם Efavirenz:

חלוקה מחדש של שומן: חלוקה מחדש/הצטברות של שומן בגוף כולל השמנת יתר מרכזית, הגדלת שומן גב צווארי (דבשת תאו), בזבז פריפריאלי, דלדול פנים, הגדלת חזה ו"מראה כוסינגואיד" נצפו בחולים המקבלים טיפול אנטי-רטרו-ויראלי. המנגנון וההשלכות ארוכות הטווח של אירועים אלו אינם ידועים כיום. לא הוכח קשר סיבתי.

תסמונת בנייה מחדש של מערכת החיסון: תסמונת השחזור החיסוני דווחה בחולים שטופלו בטיפול אנטי-רטרו-ויראלי משולב, כולל lamivudine ו-efavirenz. במהלך השלב הראשוני של טיפול אנטי-רטרו-ויראלי משולב, מטופלים שמערכת החיסון שלהם מגיבה עלולים לפתח תגובה דלקתית לזיהומים אופורטוניסטיים או שזיריים (כגון *Mycobacterium avium* זיהום, ציטומגלווירוס, *Pneumocystis jirovecii* דלקת ריאות (PCP), או שחפת), אשר עשויה לחייב הערכה וטיפול נוספים.

טבלית Lamivudine/Zidovudine, ארוזה יחד עם טבליות Efavirenz, אינה מומלצת לחולים עם תפקוד כליות לקוי או לחולים עם תפקוד כבד לקוי (ראה אזהרות; פרמקולוגיה קלינית, פרמקוקינטיקה באוכלוסיות מיוחדות: ליקוי כליות; מינון וניהול, התאמת מינון).

טבלית Efavirenz:

כללי

פריחה בעור: בניסויים קליניים מבוקרים, 26% (266/1008) מהחולים שטופלו ב-600 מ"ג efavirenz חוו פריחה חדשה בעור בהשוואה ל-17% (111/635) מהחולים שטופלו בקבוצות ביקורת. פריחה הקשורה לשלפוחיות, פיזור לח או כיב התרחשה ב-0.9% (9/1008) מהחולים שטופלו ב-efavirenz. השכיחות של פריחה בדרגה 4 (למשל, אריתמה מולטיפורמה, תסמונת סטיבנס-ג'ונסון) בחולים שטופלו ב-efavirenz בכל המחקרים והגישה המורחבת הייתה 0.1%. הזמן החציוני עד להופעת הפריחה במבוגרים היה 11 ימים ומשך הזמן החציוני 16 ימים. שיעור הפסקת הטיפול בשל פריחה בניסויים קליניים היה 1.7% (17/1008). יש להפסיק את הטיפול ב-Efavirenz בחולים המפתחים פריחה חמורה הקשורה לשלפוחיות, פיפות, מעורבות ברירית או חום.

פריחה דווחה ב-26 מתוך 57 מטופלים ילדים (46%) שטופלו בכמוסות efavirenz. מטופל אחד בילדים חווה פריחה בדרגה 3 (פריחה משולבת עם חום), ולשני מטופלים הייתה פריחה בדרגה 4 (אריתמה מולטיפורמה). הזמן החציוני עד להופעת הפריחה בחולים בילדים היה 8 ימים. יש לשקול טיפול מונע עם אנטיהיסטמינים מתאימים לפני התחלת טיפול עם efavirenz בחולים ילדים (ראה **תגובות שליליות**).

אנזימי כבד: בחולים עם היסטוריה ידועה או חשודה של זיהום בהפטיטיס B או C ובמטופלים המטופלים בתרופות אחרות הקשורות לרעילות בכבד, מומלץ ניטור של אנזימי כבד. בחולים עם עליות מתמשכות של טרנסמינאזות בסרום ליותר מחמש

פעמים מהגבול העליון של הטווח הנורמלי, יש לשקול את התועלת של המשך טיפול ב-efavirenz מול הסיכונים הלא ידועים של רעילות משמעותית בכבד (ראהתגובות שליליות: חריגות מעבדה).

בגלל המטבוליזם הנרחב בתיווך ציטוכרום P450 של efavirenz וניסיון קליני מוגבל בחולים עם ליקוי כבד, יש לנקוט זהירות במתן efavirenz לחולים אלה.

עוויתות:עוויתות נצפו לעתים רחוקות בחולים שקיבלו efavirenz, בדרך כלל בנוכחות היסטוריה רפואית ידועה של התקפים. חולים המקבלים במקביל תרופות נוגדות פרכוסים המחולקות בעיקר על ידי הכבד, כגון פניטואין ופנוברביטל, עשויים לדרוש ניטור תקופתי של רמות הפלזמה (ראהאמצעי זהירות: אינטראקציות תרופתיות). יש לנקוט זהירות בכל מטופל עם היסטוריה של התקפים.

רעילות של בעלי חיים:עוויתות לא ממושכות נצפו ב-6 מתוך 20 קופים שקיבלו efavirenz במינונים שהניבו ערכי AUC בפלזמה הגבוהים פי 4 עד פי 13 מאלו בבני אדם שקיבלו את המינון המומלץ.

כולסטרול:יש לשקול ניטור של כולסטרול וטריגליצרידים בחולים המטופלים ב-efavirenz (ראה תופעות לוואי).

מידע למטופלים

טבליות למיוודין/זידוודין וארוזות יחד עם טבליות efavirenz אינן תרופה לזיהום ב-HIV והמטופלים עלולים להמשיך לחוות מחלות הקשורות לזיהום ב-HIV, כולל זיהומים אופורטוניסטיים, ולכן עליהם להישאר בהשגחה קלינית צמודה של רופאים המנוסים בטיפול בחולים עם מחלות הקשורות ל-HIV.

יש ליידע את המטופלים על החשיבות של נטילת טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות יחד עם טבלית efavirenz בלוח מינון קבוע וכדי להימנע מהחמצת מנות. יש להודיע לחולים שהשימוש בשילוב של lamivudine, zidovudine ו-efavirenz לא הוכח כמפחית את הסיכון להעברת HIV לאחרים באמצעות מגע מיני או זיהום דם.

יש ליידע את המטופלים כי חלוקה מחדש או הצטברות של שומן בגוף עלולה להתרחש בחולים המקבלים טיפול אנטי-רטרו-ויראלי וכי הסיבה וההשפעות הבריאותיות ארוכות הטווח של מצבים אלו אינן ידועות בשלב זה.

למיבודין:יש ליידע חולים שנדבקו במקביל ב-HIV ו-HBV שהידרדרות במחלת הכבד התרחשה במקרים מסוימים כאשר הטיפול ב-lamivudine הופסק. יש לייעץ למטופלים לדון בכל שינוי במשטר עם הרופא שלהם.

זידובודין: יש ליידע את המטופלים שהרעילות העיקריות הקשורות לזידובודין הן נויטרופניה ו/או אנמיה. יש לומר להם על החשיבות המופלגת של מעקב מקרוב אחר ספירת הדם שלהם בזמן הטיפול, במיוחד עבור חולים עם מחלת HIV מתקדמת. **Efavirenz** הצהרה לחולים ולספקי שירותי בריאות כלולה על תוויות הבקבוק של המוצר: **התראה: גלה על תרופות שאסור ליטול עם efavirenz.** תוספת למטופל (PPI) עבור efavirenz זמין למידע על המטופל.

יש להמליץ לחולים ליטול efavirenz כל יום כפי שנקבע. יש להשתמש ב-Efavirenz תמיד בשילוב עם תרופות אנטי-רטרו-ויראליות אחרות. יש להמליץ לחולים ליטול efavirenz על בטן ריקה, רצוי לפני השינה. נטילת efavirenz עם מזון מגבירה את ריכוזי efavirenz ועלולה להגביר את תדירות תופעות הלוואי. מינון לפני השינה עשוי לשפר את הסבילות לתסמינים של מערכת העצבים (ראה **תגובות שליליות מינון וניהול**). המטופלים צריכים להישאר תחת השגחת רופא בזמן נטילת efavirenz.

יש ליידע את המטופלים כי תסמינים של מערכת העצבים המרכזית כולל סחרחורת, נדודי שינה, הפרעה בריכוז, נמנום וחלומות חריגים מדווחים בדרך כלל במהלך השבועות הראשונים של הטיפול ב-efavirenz. מינון לפני השינה עשוי לשפר את הסבילות של תסמינים אלה, וסביר להניח שתסמינים אלה ישתפרו עם המשך הטיפול. יש להזהיר את החולים על הפוטנציאל להשפעות נוספות של מערכת העצבים המרכזית כאשר נעשה שימוש ב-efavirenz במקביל לאלכוהול או לתרופות פסיכואקטיביות. יש להנחות מטופלים שאם הם חווים תסמינים אלה עליהם להימנע משימות שעלולות להיות מסוכנות כגון נהיגה או הפעלת מכונות (ראה **האזהרות: תסמינים של מערכת העצבים**). בניסויים קליניים, מטופלים המפתחים תסמינים של מערכת העצבים המרכזית לא היו בעלי סיכוי גבוה יותר לפתח תסמינים פסיכיאטריים לאחר מכן (ראה **האזהרות: תסמינים פסיכיאטריים**).

כמו כן, יש ליידע את המטופלים כי תסמינים פסיכיאטריים חמורים הכוללים דיכאון חמור, ניסיונות התאבדות, התנהגות אגרסיבית, אשליות, פרנויה ותסמינים דמויי פסיכזה דווחו לעיתים רחוקות גם בחולים שקיבלו efavirenz. יש ליידע את המטופלים שאם הם חווים חוויות שליליות פסיכיאטריות חמורות, עליהם לפנות להערכה רפואית מיידית כדי להעריך את האפשרות שהתסמינים עשויים להיות קשורים לשימוש ב-efavirenz, ואם כן, כדי לקבוע אם ייתכן שתידרש הפסקת הטיפול ב-efavirenz. מטופלים צריכים גם ליידע את הרופא שלהם על כל היסטוריה של מחלת נפש או שימוש לרעה בסמים (ראה **האזהרות: תסמינים פסיכיאטריים**).

יש ליידע את המטופלים שתופעת לוואי שכיחה נוספת היא פריחה. פריחות אלו חולפות בדרך כלל ללא כל שינוי בטיפול. במספר קטן של חולים, פריחה עלולה להיות חמורה. יש להודיע לחולים כי עליהם לפנות לרופא מיד אם הם מפתחים פריחה.

יש להנחות נשים המקבלות efavirenz להימנע מהריון (ראה **אזהרות: פוטנציאל סיכון רבייה**). יש להשתמש תמיד באמצעי מניעה מהימן בשילוב עם שיטות מניעה אחרות, כולל אמצעי מניעה פומי או הורמונלי אחר, מכיוון שההשפעות של efavirenz על אמצעי מניעה הורמונליים אינן מאופיינות במלואן. יש להמליץ לנשים להודיע לרופא שלהן אם הן נכנסות להריון בזמן נטילת efavirenz. אם נעשה שימוש בתרופה זו במהלך השליש הראשון של ההריון, או אם המטופלת נכנסת להריון בזמן נטילת התרופה, יש ליידע אותה על הנזק הפוטנציאלי לעובר.

עשוי לקיים אינטראקציה עם תרופות מסוימות; לכן, יש להמליץ למטופלים לדווח לרופא שלהם על שימוש בכל מרשם אחר, תרופות ללא מרשם או מוצרים צמחיים, במיוחד סנט ג'ון וורט Efavirenz

אינטראקציות תרופתיות

Efavirenz טבליות ארוזות יחד עם טבליות Lamivudine/Zidovudine אין לרשום לחולים הזקוקים להתאמת מינון;

למיבודין:

למיבודין מסולק בעיקר בשתן על ידי הפרשה קטיונית אורגנית פעילה. יש לשקול אפשרות של אינטראקציות עם תרופות אחרות הניתנות במקביל, במיוחד כאשר נתיב החיסול העיקרי שלהן הוא הפרשת כליות פעילה דרך מערכת ההובלה הקטיונית האורגנית (למשל, trimethoprim).

lamivudine ללא נחקרה (ראה טבלה 2 פרמקולוגית קלינית). אין נתונים זמינים לגבי הפוטנציאל לאינטראקציות עם תרופות אחרות בעלות מנגנוני פינוי כליות דומים לזה של lamivudine על הפרמקוקינטיקה של TMP/SMX ההשפעה של מינונים גבוהים יותר של AUC) מ"ג פעם ביום הוכח כמגביר את החשיפה ללימוודין 800) SMX) (160 mg/sulfamethoxazole) TMP) Trimethoprim

למיבודין זלציטבין עשויים לעכב את הזרחון התוך תאי של זה. לכן, השימוש בטבליות zidovudine/lamivudine בשילוב עם zalcitabine אינו מומלץ.

זידובודין:

ראה פרמקולוגיה קלינית למידע על ריכוזי זידובודין כאשר הוא מנוהל יחד עם תרופה אחרת.

תרופות אנטי-רטרו-ויראליות: יש להימנע משימוש בו-זמני בסטבודין עם טבליות למיוודין/זידוודין מאחר שהוכח קשר אנטגוניסטי בין זידובודין לסטבודין. *במבחנה*. כמה אנלוגים לנוקלאוזידים המשפיעים על שכפול ה-DNA, כגון ribavirin, נוגדים את *במבחנה* פעילות אנטי-ויראלית של זידובודין נגד HIV; יש להימנע משימוש מקביל בתרופות כאלה.

דוקסורוביצין: יש להימנע משימוש בו-זמני של טבליות למיוודין/זידובודין עם דוקסורוביצין מאחר שהוכח קשר אנטגוניסטי בין זידובודין לדוקסורוביצין. *במבחנה*.

פניטואין: רמות הפניטואין בפלסמה דווחו כנמוכות בחלק מהחולים שקיבלו זידובודין בעוד שבמקרה אחד תועדה רמה גבוהה. עם זאת, במחקר אינטראקציה פרמקוקינטית שבו 12 מתנדבים חיוביים ל-HIV קיבלו מינון בודד של פניטואין של 300 מ"ג בלבד ובמצב יציב של זידובודין (200 מ"ג כל 4 שעות), לא נצפה שינוי בקינטיקה של פניטואין. למרות שלא תוכנן להעריך בצורה מיטבית את ההשפעה של פניטואין על קינטיקה של זידובודין, נצפתה ירידה של 30% בפינוי זידובודין דרך הפה עם פניטואין.

השתמש עם משטרים מבוססי אינטרפרון וריבאוירין: לא נראתה עדות לאינטראקציה פרמקוקינטית או פרמקודינמית (למשל, אובדן דיכוי וירולוגי של HIV/HCV) כאשר ריבאוירין ניתנה יחד עם למיוודין או זידובודין. עם זאת, חולים נגועים ב-HIV/HCV שניתנו להם זידובודין, בשילוב עם אינטרפרון פגיל וריבאוירין פיתחו נויטרופניה חמורה ($ANC > 500$) ואנמיה חמורה (המוגלובין > 8 גרם/ד"ל) בתדירות גבוהה יותר מאשר חולים דומים שלא קיבלו זידוודין (נוטרופניה) 15% לעומת 9%, אנמיה 5% לעומת 1%.

רעילות חופפות: מתן משותף של ganciclovir, interferon- α וחומרים אחרים המדכאים מח עצם או ציטוטוקסיים עלולים להגביר את הרעילות ההמטולוגית של זידובודין.

Efavirenz:

הוכח ל-Efavirenz *in vivo* לעורר CYP3A4. תרכובות אחרות שהן סובסטרטות של CYP3A4 עשויות להיות מופחתות בריכוזי הפלזמה כאשר הם ניתנים יחד עם efavirenz. *במבחנה* מחקרים הוכיחו כי efavirenz מעכב איזוזימים 2C9, 2C19 ו-3A4 בטווח של ריכוזי פלזמה של efavirenz. ניהול משותף של efavirenz עם תרופות בעיקר

המטבוליזם על ידי איזוזימים אלו עלול לגרום לשינוי בריכוזי הפלזמה של התרופה הניתנת במקביל. לכן, ייתכן שיהיה צורך בהתאמות מינון מתאימות עבור תרופות אלו. תרופות המעוררות פעילות CYP3A4 (למשל, פנוברביטל, ריפמפיין, ריפאבוטין) צפויות להגביר את הפינוי של efavirenz וכתוצאה מכך ריכוזי פלזמה מופחתים. אינטראקציות תרופתיות עם efavirenz מסוכמות בטבלה 5 ו-6.

טבלה 5: תרופות שאינן התוית או שאינן מומלצות לשימוש עם Efavirenz

מחלקת סמים: שם התרופה	הערה קלינית
אנטי פטרייתי: voriconazole	התוית נגד כי efavirenz באופן משמעותי מפחית את ריכוזי הווריקונזול בפלזמה, וטיפול משותף עשוי להפחית את היעילות הטיפולית של וריקונזול. כמו כן, voriconazole מגביר באופן משמעותי את ריכוזי אפבירנץ בפלזמה, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי הקשורות לאפבירנץ. טבלית efavirenz 600 מ"ג אינה מאפשרת את התאמת המינון הנדרשת. ראה טבלאות 4-13.
אנטיהיסטמין: אסטמיזול	התוית נגד עקב פוטנציאל לתגובות חמורות ו/או מסכנות חיים כגון הפרעות קצב לב.
אנטי מיגרנה: נגזרות ארגוט (דיהידרו-ארגוטמין, ארגונובין, ארגוטמין, מתילרגונובין)	התוית נגד עקב פוטנציאל לתגובות חמורות ו/או מסכנות חיים כגון רעילות חריפה של ארגוט המאופיינת על ידי כלי דם היקפי ואיסכמיה של הגפיים ורקמות אחרות.
בנזודיאזפינים: מידאזולם, טריאזולם	התוית נגד עקב פוטנציאל לתגובות חמורות ו/או מסכנות חיים כגון הרגעה ממושכת או מוגברת או דיכאון נשימתי.
חוסם תעלות סידן: בפרידיל	התוית נגד עקב פוטנציאל לתגובות חמורות ו/או מסכנות חיים כגון הפרעות קצב לב.
סוכן תנועתיות במערכת העיכול: ציספריד	התוית נגד עקב פוטנציאל לתגובות חמורות ו/או מסכנות חיים כגון הפרעות קצב לב.
ניורולפטיקה: פימוזיד	התוית נגד עקב פוטנציאל לתגובות חמורות ו/או מסכנות חיים כגון הפרעות קצב לב.
סנט ג'ון וורט (<i>Hypericum perforatum</i>)	צפוי להפחית משמעותית את רמות הפלזמה של efavirenz; לא נחקר בשילוב עם efavirenz.

מעוצב:גופן: New Roman, 10
Not Bold, Times

מעוצב:טקסט טבלת BMS, שמאל, התאמת רווח בין טקסט לטיני לאסיה, התאמת רווח בין טקסט אסיאתי ומספרים

נמחק:התוית נגד במינונים סטנדרטיים. Efavirenz מפחית משמעותית את הפלזמה של voriconazole ריכוזים וטיפול משותף עלולים להפחית את היעילות הטיפולית של voriconazole. כמו כן voriconazole, מגביר באופן משמעותי את ריכוזי Efavirenz בפלזמה, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי הקשורות לאפבירנץ. כאשר voriconazole מנוהל יחד עם efavirenz, יש להעלות את מינון האחזקה של voriconazole ל-400 מ"ג כל 12 שעות ולהפחית את מינון efavirenz ל-300 מ"ג פעם ביום באמצעות תכשיר הקפסולה. אין לשבור טבליות Efavirenz. (לראות פרמקולוגיה קלינית, טבלאות 3 ו-4; התוית נגד; ו מינון וניהול: מינון)

התאמה:

החלף לעיל בטקסט הצהוב: מונע משום ש efavirenz מפחית משמעותית את ריכוזי הווריקונזול בפלזמה, וטיפול משותף עשוי להפחית את היעילות הטיפולית של

מ"ג אינה מאפשרת את התאמת המינון הנדרשת efavirenz 600 מגביר באופן משמעותי את ריכוזי אפבירנץ בפלזמה, מה שעלול להגביר את הסיכון לתופעות לוואי הקשורות לאפבירנץ. טבלית voriconazole, כמו כן voriconazole ראה טבלאות 4-13

טבלה 6: מבוסס ואחרים בעלי פוטנציאל משמעותי-אינטראקציות תרופתיות: ייתכן ששינוי במינון או במשטר יומלץ על סמך מחקרים על אינטראקציות תרופתיות או אינטראקציה חזויה

הערה קלינית	משפיע על ריכוז של Efavirenz או תרופה במקביל	תרופה במקביל כיתה: שם התרופה
<i>תרופות אנטי-רטרו-ויראליות</i>		
ל-Efavirenz יש פוטנציאל להפחית את ריכוזי אמפרנביר בסרום.	↓ אמפרנביר	מעכב פרוטאז: אמפרנאביר
לא נקבעו מינונים מתאימים של השילובים בהתייחס לבטיחות וליעילות (ללא חיזוק) Fosamprenavir. ניתנת יחד עם פוסמפנראוויר בתוספת ריטונוויר פעמיים ביום efavirenz פעם ביום. אין צורך בשינוי במינון הריטונוויר כאשר fosamprenavir/ritonavir ניתנת עם efavirenz כאשר ritonavir מומלץ להוסיף 100 מ"ג ליום (סה"כ 300 מ"ג) של Fosamprenavir/ritonavir.	↓ אמפרנביר	מעכב פרוטאז: Fosamprenavir סידן
כאשר ניתן יחד עם efavirenz בחולים תמימים לטיפול, המינון המומלץ של atazanavir הוא 300 מ"ג עם 100 ritonavir מ"ג ו-600 efavirenz מ"ג (כולם פעם ביום). המלצות מינון של efavirenz ו-atazanavir בחולים מנוסים בטיפול לא נקבעו.	↓ atazanavir	מעכב פרוטאז: Atazanavir
המינון האופטימלי של אינדינביר, כאשר ניתן בשילוב עם efavirenz, אינו ידוע. הגדלת מינון האינדינאביר ל-1000 מ"ג כל 8 שעות אינה מפצה על חילוף החומרים המוגבר של אינדינביר כתוצאה מ-efavirenz. כאשר אינדינביר במינון מוגבר (1000 מ"ג כל 8 שעות) ניתן עם efavirenz (600 מ"ג פעם ביום), ה-AUC ו-C של אינדינאביר ירדו בממוצע ב-46%-133-39-57%, בהתאמה, בהשוואה כאשר אינדינביר (800 מ"ג כל 8 שעות) ניתן לבד.	↓ אינדינביר	מעכב פרוטאז: אינדינביר
מומלץ להגדיל את המינון של lopinavir/ritonavir ל 533/133 מ"ג (4 כמוסות או 6.5 מ"ל) פעמיים ביום בליווי אוכל כאשר משתמשים בשילוב עם אפבירנץ.	↓ לופינאביר	מעכב פרוטאז: Lopinavir/ritonavir
כאשר 500 ritonavir מ"ג לשעה ניתנה יחד עם 600 efavirenz פעם ביום, השילוב היה קשור לתדירות גבוהה יותר של חוויות קליניות שליליות (כגון, סחרחורת, בחילות, פרסטזיה) והפרעות מעבדתיות (עלייה באנזימי כבד). מומלץ ניטור של אנזימי כבד כאשר efavirenz משמש בשילוב עם ritonavir.	↑ ritonavir ↑ efavirenz	מעכב פרוטאז: Ritonavir
לא אמור לשמש כמעכבי פרוטאז יחיד בשילוב עם efavirenz.	↓ saquinavir	מעכב פרוטאז: סקווינאביר
<i>סוכנים אחרים</i>		
ריכוזי והשפעות פלזמה עלולים להגדיל או לרדת על ידי efavirenz.	↑ או ↓ וורפרין	נוגד קרישה: וורפרין

טבלה 6: מבוסס אזהורים בעלי פוטנציאל משמעותי אינטראקציות תרופתיות: ייתכן ששינוי במינון או במשטר יומלץ על סמך מחקרים על אינטראקציות תרופתיות או אינטראקציה חזויה

הערה קלינית	משפיע על ריכוז של Efavirenz או תרופה במקביל	תרופה במקביל כיתה: שם התרופה
אין מספיק נתונים כדי להמליץ על מינון עבור efavirenz. יש להשתמש בטיפול נוגד פרוכוסים חלופי.	↓ קרבמזפיין efavirenz	נוגדי פרוכוסים: קרבמזפיין
פוטנציאל להפחתה ברמות נוגדי פרוכוסים /או אפבירנץ בפלזמה; יש לבצע ניטור תקופתי של רמות פלזמה נוגדות פרוכוסים.	↓ נוגד פרוכוסים efavirenz	פניטואין פנוברביטל
עלייה במינון סטרלין צריכה להיות מונחה על ידי תגובה קלינית.	↓ סטרלין	נוגד דיכאון: סטרלין
מאחר שלא ניתן להמליץ על מינון לאיטרקונאזול, יש לשקול טיפול אנטי פטרייתי חלופי.	↓ איטרקונאזול ↓ הידרוקסייטרקונאזול	אנטי פטרייתיים: איטרקונאזול
לא נערכו מחקרי אינטראקציה בין תרופתיים עם efavirenz - ketoconazole-iefavirenz. יש פוטנציאל להפחית את ריכוזי הקטוקונאזול בפלזמה.	↓ קטוקונאזול	קטוקונאזול
ריכוזי הפלזמה ירדו על ידי efavirenz; המשמעות הקלינית לא ידועה. אצל מתנדבים לא נגועים, 46% פיתחו פריחה בזמן שקיבלו אפבירנץ וקלריתרומיצין. לא מומלצת התאמת מינון של efavirenz כאשר ניתנת עם קלריתרומיצין. יש לשקול חלופות לקלריתרומיצין, כגון אזיתרומיצין (ראה סמים אחרים , הטבלה הבאה). אנטיביוטיקה מאקרולידיית אחרת, כגון אריתרומיצין, לא נחקרה בשילוב עם efavirenz.	↓ קלריתרומיצין ↑ מטבוליט OH-14	אנטי זיהומים: קלריתרומיצין
הגדל את המינון היומי של rifabutin ב-50%. שקול להכפיל את מינון הריפאבוטין במשטרים שבהם ריפאבוטין ניתן 2 או 3 פעמים בשבוע.	↓ ריפאבוטין	אנטי מיקובקטריאלי: ריפאבוטין
המשמעות הקלינית של ריכוז מופחת של efavirenz אינה ידועה. המלצות מינון לשימוש בו זמנית של efavirenz ורימפין לא נקבעו.	efavirenz	אנטי מיקובקטריאלי: ריפמפין
התאמות במינון של דילטאזם צריכות להיות מונחות לפי תגובה קלינית (עיין במידע המלא על המרשם לדילטאזם). אין צורך בהתאמת מינון של efavirenz כאשר ניתן עם דילטאזם.	↓ דילטאזם desacetyldiltiazem ↓ מונודסמתיל-N- דילטאזם	תעלת סידן חוסמים: דילטאזם
אין נתונים זמינים על האינטראקציות האפשריות של efavirenz עם חוסמי תעלות סידן אחרים שהם מצעים של האנזים CYP3A4. קיים פוטנציאל להפחתה בריכוזי הפלזמה של חוסם תעלות הסידן. התאמות במינון צריכות להיות מונחות לפי תגובה קלינית (עיין במידע המלא על המרשם עבור חוסם תעלות סידן).	↓ תעלת סידן חוסם	אחרים (למשל, פלודיפין, ניקרדיפין, ניפדיפין, ורפמיל)

טבלה 6: מבוסס ואזאחרים בעלי פוטנציאל משמעותי-אינטראקציות תרופתיות: ייתכן ששינוי במינון או במשטר יומלץ על סמך מחקרים על אינטראקציות תרופתיות או אינטראקציה חזויה

הערה קלינית	משפיע על ריכוז של Efavirenz או תרופה במקביל	תרופה במקביל כיתה: שם התרופה
ריכוזי הפלזמה של atorvastatin, pravastatin ו-1 simvastatin. עיין במידע המרשם המלא עבור מעב HMG-CoA רדוקטאז לקבלת הדרכה לגבי התאמה אישית של המינון.	↓ אטורבסטטין ↓ פרבסטטין ↓ סימבסטטין	רדוקטאז HMG-CoA מעכבים: אטורבסטטין פראבסטטין סימבסטטין
מתן משותף באנשים נגועים ב-HIV עם היסטוריה של שימוש בסמים בהזרקה הביא לירידה ברמות הפלזמה של מתדון ולסימנים של גמילה מאופיאטים. מינון המתדון הועלה במוצע של 22% כדי להקל על תסמיני הגמילה. יש לעקוב אחר מטופלים לסימני גמילה ולהעלות את מינון המתדון שלהם כנדרש כדי להקל על תסמיני הגמילה.	↓ מתדון	משך כאבים נרקוטי: מתדון
ריכוזי הפלזמה עלו על ידי efavirenz; המשמעות הקלינית לא ידועה. האינטראקציה הפוטנציאלית של efavirenz עם אמצעי מניעה אוראליים לא אופיינה במלואה. יש להשתמש בשיטה אמינה למניעת הריון בנוסף לאמצעי מניעה דרך הפה.	↑ אתניל אסטרדיולא	אמצעי מניעה דרך הפה: אתניל אסטרדיול

^א לראות פרמקולוגיה קלינית, טבלאות 3 ו-4 עבור גודל האינטראקציות המבוססות. שולחן זה אינו כולל הכל.^ב

תרופות אחרות: בהתבסס על תוצאות מחקרי אינטראקציות תרופתיות (ראה טבלאות 3 ו-4), לא מומלצת התאמת מינון כאשר efavirenz ניתן עם התרופות הבאות: סותרי חומצה מאלומיניום/ מגנזיום הידרוקסיד, אזתרומיצין, צטיריזין, פמוטידין, פלוקונאזול, למיוודין, לוראזפאם, גלפינבר, פארוקסטין, tenofovir disoproxil fumarate וזידובודין. מחקרים ספציפיים על אינטראקציות תרופתיות לא בוצעו עם efavirenz ו-NRTIs מלבד lamivudine ו-zidovudine. לא צפויות אינטראקציות מובהקות מבחינה קלינית מכיוון שה-NRTIs עוברים מטבוליזם בדרך שונה מזו של efavirenz וסביר שלא יתחרו על אותם אנזימים מטבוליים ומסלולי סילוק.

קרצינוגנזה, מוטגנזה, פגיעה בפוריות קרצינוגניות:

למיבודין: מחקרי קרצינוגניות ארוכי טווח עם lamivudine בעכברים וחולדות לא הראו עדות לפוטנציאל קרצינוגני בחשיפה של עד פי 10 (עכברים) ופי 58 (חולדות) מאלה שנצפו בבני אדם במינון הטיפולי המומלץ לזיהום ב-HIV.

זידובודין: זידובודין ניתן דרך הפה ב-3 רמות מינון לקבוצות נפרדות של עכברים וחולדות (60 נקבות ו-60 זכרים בכל קבוצה). המינונים היומיים ההתחלתיים היו 30, 60 ו-120 מ"ג/ק"ג ליום בעכברים ו-80, 1220 ו-600 מ"ג/ק"ג ליום בחולדות. המינונים בעכברים הופחתו ל-20, 30 ו-40 מ"ג/ק"ג ליום אחרי יום 90 בגלל אנמיה הקשורה לטיפול, בעוד שבחולדות רק המינון הגבוה הצטמצם ל-450 מ"ג/ק"ג ליום ביום 191 ולאחר מכן ל-300 מ"ג/ק"ג ליום ביום 279.

בעכברים, 7 ניאופלזמות נרתיקיות שהופיעו מאוחר (לאחר 19 חודשים) (5 קרצינומות של תאי קשקש ללא גרורות, פפילומה אחת של תאי קשקש ופוליפ אחד) התרחשו בבעלי חיים שקיבלו את המינון הגבוה ביותר. פפילומה אחת של תאי קשקש שהופיעה מאוחרת התרחשה בנרתיק של חיה במינון בינוני. לא נמצאו גידולים בנרתיק במינון הנמוך ביותר.

בחולדות, 2 שהופיעו מאוחר (לאחר 20 חודשים), קרצינומות של תאי קשקש בנרתיק ללא גרורות התרחשו בבעלי חיים שקיבלו את המינון הגבוה ביותר. לא התרחשו גידולים בנרתיק במינון נמוך או בינוני בחולדות. לא נצפו גידולים אחרים הקשורים לתרופות בשני המינים מכל המינים. במינונים שיצרו גידולים בעכברים וחולדות, החשיפה לתרופה המשוערת (כפי שנמדדה ב-AUC) הייתה בערך פי 3 (עכבר) ופי 24 (עכברוש) מהחשיפה האנושית המשוערת במינון הטיפולי המומלץ של 100 מ"ג כל 4 שעות.

שני מחקרי קרצינוגניות מעבר שליה נערכו בעכברים. מחקר אחד נתן זידובודין במינונים של 20 מ"ג/ק"ג ליום או 40 מ"ג/ק"ג ליום מיום הריון 10 ועד לידה והנקה עם מינון שנמשך בצאצאים במשך 24 חודשים לאחר הלידה. המינונים של zidovudine שהופעלו במחקר זה יצרו חשיפות של zidovudine בערך פי 3 מהחשיפה האנושית המשוערת במינונים מומלצים. לאחר 24 חודשים במינון הגבוה ביותר, נצפתה עלייה בשכיחות של גידולים בנרתיק ללא עלייה בגידולים בכבד או בריאות או בכל איבר אחר בשני המינים. ממצאים אלה עולים בקנה אחד עם תוצאות המחקר הסטנדרטי לסרטן הפה בעכברים, כפי שתואר קודם לכן. מחקר שני נתן זידובודין במינונים נסבלים מקסימליים של 12.5 מ"ג ליום או 25 מ"ג ליום (-1,000 מ"ג/ק"ג משקל גוף לא בהריון

או-450 מ"ג/ק"ג ממשקל גוף לטווח ארוך) לעכברים בהריון מימים 12 עד 18 להריון. הייתה עלייה במספר הגידולים בדרכי הרבייה של הריאות, הכבד והנקבה בצאצאים של עכברים שקיבלו מינון גבוה יותר של זידובודין.

לא ידוע עד כמה התוצאות של מחקרי קרצינוגניות מכרסמים עשויות להיות מנבאות עבור בני אדם. **Efavirenz:** מחקרי קרצינוגניות ארוכי טווח בעכברים וחולדות בוצעו עם efavirenz. לעכברים קיבלו מינון של 0, 25, 75, 150 או 300 מ"ג/ק"ג ליום במשך שנתיים. שכיחות של אדנומות כבד-תאי וקרצינומות ואדנומות ריאתיות/ברונכיולריות עלתה מעל הרקע אצל נשים. לא נראתה עלייה בשכיחות הגידול מעל הרקע בגברים.

במחקרים שבהם חולדות קיבלו efavirenz במינונים של 0, 25, 50 או 100 מ"ג/ק"ג/יום במשך שנתיים, לא נצפתה עלייה בשכיחות הגידול מעל הרקע. החשיפה המערכתית (בהתבסס על AUCs) בעכברים הייתה פי 1.7 בערך מזו של בני אדם שקיבלו מינון של 600 מ"ג ליום. החשיפה בחולדות הייתה נמוכה מזו בבני אדם. מנגנון הפוטנציאל המסרטן אינו ידוע.

מוטגניות:

למיבודין. למיבודין היה מוטגני במבחן לימפומה של עכברים L5178Y/TK+/- וקלסטוגני בבדיקה ציטוגנטית באמצעות לימפוציטים אנושיים מתורבתים. Lamivudine היה שלילי במבחן מוטגניות מיקרוביאלית, במבחן טרנספורמציה של תאים במבחנה, בבדיקת מיקרו-גרעין של חולדה, בבדיקה ציטוגנטית של מח עצם של חולדה, ובמבחן לסינתזת DNA לא מתוכננת בכבד חולדה.

זידובודין. זידובודין היה מוטגני במבחן לימפומה של עכברים L5178Y/TK+/-, חיובי במחקר *מבחנה* בדיקת טרנספורמציה של תאים, קלסטוגני בבדיקה ציטוגנטית באמצעות לימפוציטים אנושיים מתורבתים, וחיובית בבדיקות מיקרו-גרעין של עכברים וחולדות לאחר מנות חוזרות. זה היה שלילי במחקר ציטוגנטי בחולדות שקיבלו מנה בודדת.

Efavirenz: במבחני טוקסיקולוגיה גנטית, efavirenz לא הראה עדות לפעילות מוטגנית או קלסטוגני בסוללה של *מבחנה* *in vivo* לימודים. אלה כללו מבחני מוטציות חיידקים ב *S. typhimurium* ואי - קולי מבחני מוטציות של יונקים בתאי שחלות אוגר סיני, מבחני סטייה של כרומוזומים בלימפוציטים בדם היקפי אנושיים או בתאי שחלות אוגר סיני, וכן *in vivo* בדיקות מח עצם של עכבר. לאור היעדר פעילות גנטוקסית של efavirenz, הרלוונטיות לבני אדם של ניאופלזמות בעכברים שטופלו ב-efavirenz אינה ידועה.

פגיעה בפוריות:

למיבודין: במחקר על ביצועי הרבייה, lamivudine, שניתנה לחולדות זכרים ונקבות במינונים של עד פי 30 מהמינון הרגיל למבוגרים בהתבסס על שיקולי שטח פנים הגוף, לא גילה עדות לפגיעה בפוריות (לפי שיעורי ההתעברות) וללא השפעה על ההישרדות. , צמיחה והתפתחות עד גמילה של הצאצאים.

זידובודין. שניתן לחולדות זכרים ונקבות במינונים של עד פי 7 מהמינון המבוגר הרגיל בהתבסס על שיקולי שטח פנים הגוף, לא השפיעה על הפוריות לפי שיעורי ההתעברות, Zidovudine,

Efavirenz: בחולדות, תרופה מערכתית efavirenz לא הושפעו. כתוצאה מהפינוי המהיר של efavirenz לא פגע בהזדווגות או בפוריות של חולדות זכר או נקבה, ולא השפיע על זרע של חולדות זכר שטופלו. ביצועי הרבייה של צאצאים שנולדו לחולדות נקבות שקיבלו Efavirenz

חשיפות שהושגו במחקרים אלו היו שוות ערך או מתחת לאלו שהושגו בבני אדם שקיבלו מינונים טיפוליים של efavirenz.

הריון:

טבלית למיוודין/זידוודין.

קטגוריית הריון ג'

אין מחקרים נאותים ומבוקרים היטב של המוצר המשולב בנשים הרות. מחקרים על רבייה עם lamivudine/זידוודין בוצעו בבעלי חיים (ראה סעיפי למיוודין וזידוודין להלן). יש להשתמש בטבליות Lamivudine/Zidovudine במהלך ההריון רק אם היתרונות הפוטנציאליים עולים על הסיכונים.

למיבודין:

מחקרי רבייה עם lamivudine במתן דרך הפה בוצעו בחולדות ובארנבות במינונים של עד 4,000 מ"ג/ק"ג ליום ו-1,000 מ"ג/ק"ג/יום, בהתאמה, מה שמייצר רמות פלזמה של עד פי 35 בערך מזו של מינון ה-HIV למבוגרים. לא נצפתה עדות לטרטוגניות עקב lamivudine. עדות לתמותה עוברית מוקדמת נראתה בארנב ברמות חשיפה דומות לאלו שנצפו בבני אדם, אך לא הייתה אינדיקציה להשפעה זו בחולדה ברמות חשיפה של עד פי 35 מאלו בבני אדם. מחקרים בחולדות וארנבות בהריון הראו כי למיוודין מועבר לעובר דרך השליה.

ב-2 מחקרים קליניים שנערכו בדרום אפריקה, בוצעו מדידות פרמקוקינטיות בדגימות מנשים הרות שקיבלו למיוודין החל משבוע 38 להריון (10 נשים שקיבלו 150 מ"ג פעמיים ביום בשילוב עם זידוודין ו-10 שקיבלו למיבודין 300 מ"ג פעמיים ביום ללא תרופות אנטי-רטרו-ויראליות אחרות) או החל משבוע 36 להריון (16 נשים שקיבלו למיוודין 150 מ"ג פעמיים ביום בשילוב עם זידוודין). מחקרים אלו לא תוכננו או נועדו לספק מידע על יעילות.

פרמקוקינטיקה של למיוודין בנשים הרות הייתה דומה לאלו שהתקבלו לאחר לידה ואצל מבוגרים שאינם בהריון. ריכוזי Lamivudine היו דומים בדרך כלל בדגימות סרום אימהות, ילודים וחבל. בתת-קבוצה של נבדקים מהם התקבלו דגימות מי שפיר בעקבות קרע טבעי של ממברנות, ריכוזי מי השפיר של למיוודין נעו בין 1.2 ל-2.5 מיקרוגרם/מ"ל (150 מ"ג פעמיים ביום) ו-2.1 עד 5.2 מיקרוגרם/מ"ל (300 מ"ג פעמיים ביום). ובדרך כלל היו גבוהים מפי 2 מרמות הסרום של האם (ראה **תגובות שליליות**).

זידובודין: מחקרי רבייה עם זידובודין במתן דרך הפה בחולדה ובארנבת במינונים של עד 500 מ"ג/ק"ג ליום לא גילו עדות לטרטוגניות עם זידובודין. טיפול בזידובודין הביא לרעילות עובר/עובר כפי שהוכחה על ידי עלייה בשכיחות של ספיגה עוברית בחולדות שקיבלו 150 או 450 מ"ג/ק"ג/יום וארנבות שקיבלו 500 מ"ג/ק"ג/יום. המינונים ששימשו במחקרים הטרטולוגיים הביאו לשיא ריכוזי זידובודין בפלסמה (לאחר מחצית מהמינון היומי) בחולדות פי 66 עד 226, ובארנבות פי 12 עד 87, ממוצע שיא ריכוזי הפלזמה של בני אדם במצב יציב (לאחר שישית של המינון היומי) המושג עם המינון היומי המומלץ (100 מ"ג כל 4 שעות). במחקר טרטולוגי נוסף בחולדות, מינון של 3,000 מ"ג/ק"ג ליום (קרוב מאוד למינון הקטלני החציוני בחולדות של 3, 683 מ"ג/ק"ג) גרם לרעילות אימהית ניכרת ולעלייה בשכיחות של מומים בעובר. מינון זה הביא לשיא של ריכוזי זידובודין בפלסמה פי 350 מריכוזי הפלזמה של בני אדם. לא נראתה עדות לטרטוגניות בניסוי זה במינונים של 600 מ"ג/ק"ג/יום או פחות. נערכו שני מחקרי קרצינוגניות של מכרסמים (ראה קרצינוגנזה, מוטגנזה ופגיעה בפוריות).

ניסוי אקראי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו נערך בנשים הרות שנגועות ב-HIV כדי לקבוע את התועלת של זידובודין למניעת העברה של HIV בין האם לעובר. הפרעות מולדות התרחשו בשכיחות דומה בין יילודים שנולדו לאמהות שקיבלו זידובודין לבין יילודים שנולדו לאמהות שקיבלו פלצבו. הפרעות היו בעיות בעובר (לפני 14 שבועות) או שזוהו באולטרסאונד לפני או מיד לאחר התחלת תרופת המחקר.

Efavirenz קטגוריית הריון D: ראה אזהרות: פוטנציאל סיכון רבייה.

אמהות מניקות

המרכז לבקרת מחלות ומניעתן ממליצים לאמהות נגועות ב-HIV לא להניק את תינוקותיהן כדי להימנע מסיכון העברה לאחר לידה של זיהום ב-HIV.

הן בגלל הפוטנציאל להעברת HIV והן בגלל הפוטנציאל לתגובות שליליות חמורות אצל תינוקות יונקים, **יש להורות לאמהות לא להניק אם הן מקבלות טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות יחד עם efavirenz.**

לא בוצעו מחקרים ספציפיים על הפרשת למיוודין וזידובודין בחלב אם לאחר מינון עם טבליות למיוודין וזידובודין. למיבודין וזידובודין מופרשים בחלב אם אנושי (ראה **פרמקולוגיה קלינית: פרמקוקינטיקה: אמהות מניקות**).

מחקר בחולדות מניקות שקיבלו 45 מ"ג/ק"ג של למיוודין הראה שריכוזי למיוודין בחלב היו מעט גבוהים יותר מאלה בפלזמה. בגלל הפוטנציאל להעברת HIV וגם בגלל הפוטנציאל לתופעות לוואי חמורות אצל תינוקות יונקים, יש להורות לאמהות לא להניק אם הן מקבלות טבליות למיוודין/זידוודין.

שימוש בילדים

התאמת המינון של טבלית lamivudine/zidovudine ארוזה יחד עם טבלית efavirenz אינה אפשרית בשילוב זה. לכן, טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz אינן מומלצות לחולים מתחת לגיל 12 או לאלה ששוקלים מתחת ל-40 ק"ג. **שימוש גריאטרי**

efavirenz ארוז יחד עם טבליות Lamivudine/Zidovudine מחקרים קליניים של שילוב זה לא כללו מספר מספיק של נבדקים בני 65 ומעלה כדי לקבוע אם הם מגיבים בצורה שונה מנבדקים צעירים יותר. באופן כללי, בחירת המינון לחולה קשיש צריכה להיות זהירה, המשקפת את התדירות הגבוהה יותר של ירידה בתפקוד הכבד, הכליות או הלב, ושל מחלה נלוות או טיפול תרופתי אחר. טבליות Zidovudine / Lamivudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz אינן מומלצות לחולים עם תפקוד כליות לקוי או תפקוד כבד לקוי.

תגובות שליליות

תופעות הלוואי שדווחו עם lamivudine, zidovudine ו-efavirenz מוצגות להלן. **למיבודין/זידוודין ניתנים כפורמולציות נפרדות:** ב-4 מחקרים אקראיים מבוקרים של lamivudine 300 מ"ג ליום בתוספת zidovudine 600 מ"ג ליום, נצפו תופעות הלוואי הקליניות והמעבדתיות הבאות (ראה טבלה 7 וטבלה 8).

טבלה 7: אירועי לוואי קליניים נבחרים (תדירות $\leq 5\%$) ב-4 ניסויים קליניים מבוקרים עם למיוודין 300 מ"ג ליום וזידוודין 600 מ"ג ליום

למיוודין 150 מ"ג פעמיים ביום פלוס zidovudine)n=251(תופעת לוואי
35%	הגוף בכללותו כאב ראש חולשה ועייפות חום או צמרמורת
27%	
10%	
33%	מערכת העיכול בחילה שלשול בחילות והקאות אנורקסיה ו/או ירידה בתיאבון
18%	
13%	
10%	

9% 6% 5%	כאבי בטן התכווצויות בטן בעיות בעיכול
12% 11% 10% 9%	מערכת עצבים נירופתיה נדודי שינה והפרעות שינה אחרות סחרחורת הפרעות דיכאון
20% 18%	מערכת הנשימה סימנים ותסמינים של האף שיעול
9%	עור פריחות בעור
12% 8% 5%	שריר-שלד כאבי שרירים ושלד מיאלגיה ארתרלגיה

דלקת הבלב נצפתה ב-9 מתוך 2,613 החולים המבוגרים (>0.3%) שקיבלו למיוודין בניסויים הקליניים המבוקרים. חריגות מעבדה נבחרות שנצפו במהלך הטיפול מופיעות בטבלה 8.

טבלה 8: שכיחות של חריגות מעבדה נבחרות בקרב מבוגרים ב-4 מבוקרים

ניסויים קליניים של Lamivudine 300 מ"ג ליום בתוספת זידובודין 600 מ"ג ליום*

למיבודין בתוספת זידובודין (n) %	מבחן (רמה לא נורמלית)
(237)7.2%	ניטרופניה (\geq ANC >750/mm ³)
(241)2.9%	אנמיה (Hgb >8.0 גרם/ד"ל)
(240)0.4%	טרומבוציטופניה (טסיות >50,000/מ"מ ³)
(241)3.7%	(ALT) <5.0 xULN
(241)1.7%	(עמילאז) <2.0 xULN
(241)0.8%	(בילירובין) <2.5 xULN
(72)4.2%	(AST) <5.0 xULN

גבול נורמלי עליון = ULN

מספר החולים שהוערך = n ספירת

נויטרופילים מוחלטת = ANC

*שכיחות של חריגות מעבדה אלו היו גבוהות יותר בחולים עם חריגות מעבדה קלות בתחילת המחקר.

נצפה במהלך תרגול קליני: בנוסף לתופעות הלוואי שדווחו מניסויים קליניים, האירועים הבאים זוהו במהלך שימוש לאחר אישור של lamivudine, zidovudine ו/או שילוב של lamivudine זידובודין. מכיוון שהם מדווחים מרצון מאוכלוסייה בגודל לא ידוע, לא ניתן לבצע הערכות לגבי התדירות. אירועים אלו נבחרו להכללה בשל שילוב של חומרת הדיווח שלהם, תדירות הדיווח או הקשר הסיבתי הפוטנציאלי ל lamivudine, zidovudine/או שילוב של lamivudine זידובודין. **הגוף בכללותו:** חלוקה מחדש/ הצטברות של שומן בגוף (ראה **אמצעי זהירות:** חלוקה מחדש של שומן).

לב וכלי דם: קרדיומיופתיה

אנדוקרינית ומטבולית: גינקומסטיה, היפרגליקמיה. **מערכת**

העיכול: פיגמנטציה של רירית הפה, סטומטיטיס. **כללי:** דלקת

כלי דם, חולשה.

חמי ולימפטי: אנמיה (כולל אפליזיה של תאים אדומים טהורים ואנמיה חמורה המתקדמת בטיפול),

לימפדנופתיה, טחול.

כבד ולבלב: חמצת לקטית וסטאטוזיס בכבד, דלקת לבלב, החמרה של הפטיטיס B. לאחר הטיפול (

ראה אזהרות).

רגישות יתר: תגובות רגישות (כולל אנפילקסיס), אורטיקריה. **שריר-שלד:** חולשת

שרירים, עליית CPK, rhabdomyolysis. **עצבני:** פרסתזיה, נוירופתיה היקפית,

התקפים. **מערכת הנשימה:** קולות נשימה חריגים/צפצופים.

עור: אלופציה, אריתמה מולטיפורמה, תסמונת סטיבנס-ג'ונסון.

Efavirenz:

תופעות הלוואי המשמעותיות ביותר שנצפו בחולים שטופלו ב-efavirenz הם תסמינים של מערכת העצבים, תסמינים פסיכיאטריים ופריחה. אלא אם צוין אחרת, הניתוחים המתוארים להלן כללו 1008 חולים שטופלו במשטרים המכילים efavirenz ו-635 חולים שטופלו במשטר בקרה בניסויים מבוקרים.

תסמינים של מערכת העצבים: 53% מהחולים שקיבלו efavirenz דיווחו על תסמינים של מערכת העצבים המרכזית (ראהאזהרות: **תסמינים של מערכת העצבים**). טבלה 9 מפרטת את תדירות התסמינים בדרגות חומרה שונות ומציגה את שיעורי הפסקת הטיפול בניסויים קליניים עבור אחד או יותר מתסמיני מערכת העצבים הבאים: סחרחורת, נדודי שינה, פגיעה בריכוז, נמנום, חלימה חריגה, אופוריה, בלבול, תסיסה, אמנזיה, הזיות, קהות חושים, חשיבה לא תקינה ודה-פרסונליזציה. התדרים של סימפטומים ספציפיים של מערכת העצבים המרכזית והפריפריית מסופקים בטבלה 11.

טבלה 9: אחוז מהחולים עם תסמין נבחר אחד או יותר של מערכת העצבים^{א,ב}

קבוצות בקרה (n=635) %	מ"ג פעם אחת 600 Efavirenz יומי (n=1008) %	אחוז מהמטופלים עם:
24.6	52.7	תסמינים בכל חומרה
15.6	33.3	תסמינים קלים
7.7	17.4	תסמינים מתונים
1.3	2.0	תסמינים חמורים
		הפסקת טיפול כתוצאה
1.1	2.1	מתסמינים

אכולל אירועים שדווחו ללא קשר לסיבתיות.

^אנתונים ממחקר 006 ושלושה מחקרי שלב 2/3.

^ב"קל" = תסמינים שאינם מפריעים לפעילות היומיומית של המטופל.

^ד"בינוני" = תסמינים שעלולים להפריע לפעילות היומיומית.

^ה"חמור" = אירועים שמפריעים לפעילות היומיומית הרגילה של המטופל.

תסמינים פסיכיאטריים: חוויות שליליות פסיכיאטריות חמורות דווחו בחולים שטופלו ב-efavirenz. בניסויים מבוקרים, התדירות של תסמינים פסיכיאטריים חמורים ספציפיים בקרב מטופלים שקיבלו משטרי אפבירנץ או בקרה, בהתאמה, היו דיכאון חמור (2.4%, 0.9%), מחשבות אובדניות (0.7%, 0.3%), ניסיונות התאבדות לא קטלניים (0.5%, 0), התנהגות אגרסיבית (0.4%, 0.5%), תגובות פרנואידיות (0.4%, 0.3%) ותגובות מאניות (0.2%, 0.3%) (ראה **אזהרות: תסמינים פסיכיאטריים**). תסמינים פסיכיאטריים נוספים שנצפו בשכיחות של יותר מ-2% בקרב חולים שטופלו ב-efavirenz או במשטרי בקרה, בהתאמה, בניסויים קליניים מבוקרים היו דיכאון (19%, 16%), חרדה (13%, 9%) ועצבנות (7%, 2%).

פריחה בעור: פריחות הן בדרך כלל התפרצויות עור מקולופולאריות קלות עד בינוניות המתרחשות במהלך השבועיים הראשונים של תחילת הטיפול עם efavirenz. ברוב החולים, הפריחה חולפת עם המשך טיפול ב-efavirenz תוך חודש אחד. ניתן להפעיל מחדש את Efavirenz בחולים המפסיקים את הטיפול בגלל פריחה. ניתן לשקול שימוש באנטי-היסטמינים מתאימים ו/או קורטיקוסטרואידים בעת הפעלה מחדש של efavirenz. יש להפסיק את הטיפול ב-Efavirenz בחולים

מפתחת פריחה חמורה הקשורה לשלפוחיות, פייפות, מעורבות רירית או חום. תדירות הפריחה לפי דרגת NCI ושיעורי הפסקת הטיפול כתוצאה מפריחה מוצגים בטבלה 10.

טבלה 10: אחוז החולים עם פריחה מתעוררת בטיפול א,ב.

לשלוט קבוצות מבוגרים (n=635) %	אפברנץ ילדים חולים (n=57) %	Efavirenz600 מ"ג פעם ביום מבוגרים (n=1008) %	תיאור של פריחה כיתה:	אחוז של מטופלים עם:
17.5	45.6	26.3	—	פריחה של כל כיתה
9.8	8.8	10.7	אריתמה, גירוד	פריחה דרגה 1
7.4	31.6	14.7	מקולופולרי מפוזר פריחה, סילוף יבש	פריחה דרגה 2

0.3	1.8	0.8	שלפוחית, לח לשון הרע, כיבת	פריחה דרגה 3
0.0	3.5	0.1	אריתמה רב צורה, סטיבנס-ג'ונסון תסמונת, רעיל נמק אפידרמיס, נמק מחייב ניתוח, פילינג דלקת העור	פריחה דרגה 4
0.3	8.8	1.7	—	יחס הפסקה כתוצאה מכך פריחה

אכולל אירועים שדווחו ללא קשר לסיבתיות.

גנתונים ממחקר 006 ושלושה מחקרי שלב 2/3.

מערכת דירוג NCI.

כפי שניתן לראות בטבלה 10, פריחה שכיחה יותר בחולים ילדים ולעתים קרובות יותר בדרגה גבוהה יותר (כלומר, חמורה יותר) (ראה **אמצעי זהירות**).

הניסיון עם efavirenz בחולים שהפסיקו טיפול בתרופות אנטי-רטרו-ויראליות אחרות מקבוצת NNRTI מוגבל. 19 חולים שהפסיקו את הטיפול ב-nevirapine בגלל פריחה טופלו ב-efavirenz. תשעה מהחולים הללו פיתחו פריחה קלה עד בינונית בזמן שקיבלו טיפול ב-efavirenz, ושניים מהחולים הללו הפסיקו את הטיפול בגלל פריחה.

דלקת לבלב דווחה, אם כי לא הוכח קשר סיבתי עם efavirenz. עליות אסימפטומטיות ברמות העמילאז בסרום נצפו במספר גבוה יותר משמעותית של חולים שטופלו ב-efavirenz מ"ג מאשר בחולי ביקורת (ראה **תגובות שליליות: חריגות במעבדה**).

חוויות שליליות קליניות נבחרות בעוצמה בינונית או חמורה שנצפו ב-2% מהחולים שטופלו ב Efavirenz בשני ניסויים קליניים מבוקרים מוצגים בטבלה 11.

טבלה 11: טיפול נבחר-מתעורר אירועי לזואי בעוצמה בינונית או חמורה דווחו ב-2% מהמטופלים

שטופלו ב-Efavirenz במחקרים 006 ו-364 ACTG

למד ACTG 364			מחקר 006			אירועים שליליים
חולים בעלי ניסיון ב-NRTI, תמימים במעכי פרוטאז			ופרוטאז LAM-, NNRTI- חולים תמימים מעכבים			
Nelfinavir + NRTIs (n=66)	אפבירנאז + NRTIs (n=65)	אפבירנאז + Nelfinavir + NRTIs (n=64)	אינדינביר + ZDV/LAM (n=401)	אפבירנאז + אינדינביר (n=415)	אפבירנאז + ZDV/LAM (n=412)	
62.7 שבועות	70.9 שבועות	71.1 שבועות	76 שבועות	102 שבועות	180 שבועות	
3%	2%	0	9%	5%	8%	הגוף בכללותו עייפות

17%	6%	13%	8%	2%	1%	כאב
מערכת העצבים המרכזית והפריפריאלית						
6%	6%	2%	2%	9%	9%	סחרחורת
3%	2%	5%	3%	5%	8%	כאב ראש
2%	0	0	2%	7%	7%	נדודי שינה
0	0	0	1%>	3%	5%	ריכוז לקוי
—	—	—	0	1%	3%	לא נורמלי חלומות
0	0	0	1%>	2%	2%	נומה
2%	2%	0	1%>	1%>	1%	אנורקסיה
מערכת העיכול						
2%	2%	3%	24%	6%	10%	בחילה
—	—	—	14%	3%	6%	הקאה
9%	3%	14%	6%	5%	3%	שלשול
2%	0	0	6%	4%	4%	בעיות בעיכול
3%	3%	3%	5%	2%	2%	כאבי בטן
פסיכיאטרי						
—	—	—	1%>	4%	2%	חרדה
5%	0	3%	1%>	4%	5%	דכאון
2%	0	2%	0	2%	2%	עצבנות
עור ונספחים						
9%	5%	9%	5%	16%	11%	פריחה
9%	5%	9%	1%	1%	1%>	גירוד

א. כולל תופעות לוואי הקשורות לפחות אחת לתרופת המחקר או לקשר לא ידוע עבור מחקר 006. כולל את כל אירועי הלוואי

ללא קשר לקשר לתרופה הנבדקת עבור מחקר ACTG 364.

ב. מסופק כ-600 מ"ג פעם ביום Efavirenz

ג. משך הטיפול החציוני.

ד. — לא צוין.

ZDV = zidovudine, LAM=lamivudine.

חוויות שליליות קליניות שנצפו ב-10% מתוך 57 מטופלים ילדים בגילאי 3 עד 16 שנים שקיבלו כמסות efavirenz ו-NRTI אחד או יותר היו: פריחה (46%), שלשול/צואה רופפת (39%), חום (21%), שיעול (16%), סחרחורת/סחרחורת/עילפון (16%), כאב/כאב/אי נוחות (14%), בחילות/הקאות (12%) וכאבי ראש (11%). השכיחות של תסמיני מערכת העצבים הייתה 18% (10/57). חולה אחד חווה פריחה בדרגה 3, לשני חולים הייתה פריחה בדרגה 4, וחמישה חולים (9%) הפסיקו את הטיפול בגלל פריחה (ראה גם **אמצעי זהירות: פריחה בעורושימוש בילדים**). **ניסיון לאחר שיווק**

הגוף בכללותו: תגובות אלרגיות, אסתניה, חלוקה מחדש/הצטברות של שומן בגוף (ראה **אמצעי זהירות**)

חלוקה מחדש של שומן)

מערכת העצבים המרכזית והפריפריאלית: קואורדינציה לא תקינה, אטקסיה, עוויתות, היפותזיה,

פרסתזיה, נירופתיה ורעד

אנדוקרינית: דדננות

מערכת העיכול: עצירות, חוסר ספיגה לב וכלי

דם: הסמקה, דפיקות לב

כבד ומערכת המרה: עלייה באנזים בכבד, אי ספיקת כבד, דלקת כבד מטבוליים

ותזונתיים: היפרכולסטרולמיה, היפרטריגליצרידמיה שריר-שלד: ארתרלגיה,

מיאלגיה, מיופתיה

פסיכיאטרי: תגובות תוקפניות, תסיסה, אשליות, רגישות רגשית, מאניה, נזירוז, פרנויה, פסיכוזה,

התאבדות

מערכת הנשימה: קוצר נשימה

עור ונספחים: אריתמה מולטיפורמה, הפרעות בציפורניים, דלקת עור פוטואלרגית, שינוי צבע העור,

תסמונת סטיבנס-ג'ונסון

חושים מיוחדים: ראייה לא תקינה, טינטון

חריגות במעבדה

חריגות מעבדה נבחרות דרגה 3-4 שדווחו ב-2% מהמטופלים שטופלו ב-efavirenz בשני ניסויים

קליניים מוצגים בטבלה 12.

טבלה 12: חריגות מעבדה נבחרות דרגה 3-4 שדווחו ב-2% מהמטופלים שטופלו ב-Efavirenz

במחקרים 006 ו-364 ACTG

למד ACTG 364 בעל ניסיון ב-NRTI, ופרוטאז-NNRTI חולים תמימים מעכבים			מחקר 006 LAM-, NNRTI-, ו פרוטאז חולים תמימים מעכבים		
Nelfinavir +NRTIs)n=66(אפבירנא +NRTIs)n=65(אפבירנא + Nelfinavir +NRTIs)n=64(Indinavir+ ZDV/LAM)n=401(אפבירנא + אינדינביר)n=415(אפבירנא + ZDV/LAM)n=412(
62.7	70.9	71.1	76 שבועות	102	180
שבועות	שבועות	שבועות		שבועות	שבועות

							כימיה
3%	6%	2%	5%	8%	5%	< 5 xULN	ALT
8%	8%	6%	5%	6%	5%	< 5 xULN	AST
5%	0	5%	3%	7%	8%	< 5 xULN	GGT
2%	6%	0	1%	4%	4%	< 2 xULN	עמילאז
3%	2%	5%	3%	3%	3%	250<	גלוקוז
						מ"ג/ד"ל	
17%	8%	11%	6%	6%	9%	751≤	טריגליצרידים
						מ"ג/ד"ל	
							המטולוגיה
2%	3%	2%	5%	3%	10%	>750 מ"מ	נויטרופילים

א.מסופק כ-600 מ"ג פעם ביום Efavirenz

ב.משך הטיפול החציוני.

ג.עליות בודדות של GGT בחולים המקבלים efavirenz עשויות לשקף אינדוקציה של אנזים שאינה קשורה לרעילות בכבד.

ד.ללא צום.

ה.גמא-גלוטמילטרנספראז GGT = aminotransferase. אספרטאט AST = aminotransferase. אלנין ALT = גבול נורמלי

עליון = ULN. LAM = lamivudine, ZDV = zidovudine.

יש לעקוב אחר בדיקות תפקודי כבד בחולים עם היסטוריה של הפטיטיס B ו/או C. במערך הנתונים ארוכי הטווח ממחקר 137,006 חולים שטופלו במשטרים המכילים efavirenz (משך טיפול חציוני, 68 שבועות) ו-84 טופלו עם משטר הביקורת (משך חציוני, 56 שבועות) היה סרו-חיובי בסריקה לאיתור הפטיטיס B (אנטיגן פני השטח חיובי) ו/או C (נוגדן הפטיטיס C חיובי). בקרב חולים אלה שנדבקו במקביל, עליות ב-AST למעל פי חמישה ULN התפתחו ב-13% מהחולים בזרועות efavirenz ו-7% מאלה בזרוע הביקורת, ועליות ב-ALT ליותר מפי חמש התפתחו ב-ULN ב-20% מהחולים בזרועות efavirenz ו-7% מהחולים בזרוע הביקורת. בקרב חולים שנדבקו במקביל, **אמצעי זהירות**).

ליפידים: עליות מרמת הבסיס בכולסטרול הכולל של 10-20% נצפו בכמה מתנדבים לא נגועים שקיבלו efavirenz. בחולים שטופלו ב-efavirenz + zidovudine + lamivudine, נצפתה עלייה מהבסיס בכולסטרול הכולל ללא צום וב-HDL של כ-20% ו-25%, בהתאמה. בחולים שטופלו ב-indinavir + efavirenz, נצפתה עלייה מהבסיס בכולסטרול ללא צום וב-HDL של כ-40% ו-35%, בהתאמה. רמות כולסטרול כולל ללא צום ≤240 מ"ג/ד"ל ו-≤300 מ"ג/דצילי אינדינביר ו-28%

ו-4%, בהתאמה, מהחולים שטופלו ב-indinavir + zidovudine + lamivudine. ההשפעות של efavirenz על טריגליצרידים ו-LDL לא אופיינו היטב מאחר ודגימות נלקחו מחולים שאינם בצום. המשמעות הקלינית של ממצאים אלה אינה ידועה (ראה **אמצעי זהירות**).

אינטראקציה של בדיקות קנבינואידים Microgenics של CEDIA-כאשר ה Efavirenz שקיבלו HIV-אינו נקשר לקולטנים לקנבינואידים. תוצאות בדיקות קנבינואידים בשתן חיוביות כוזבות נצפו אצל מתנדבים שאינם נגועים ב Efavirenz®: בדיקת DAU Multi-Level THC שימשה להקרנה. תוצאות שליליות התקבלו כאשר בוצעו בדיקות אישור ספציפיות יותר עם כרומוטוגרפיה גז/ספקטרומטריית מסה.

מבין שלושת המבחנים שנותחו (בדיקת THC רב-רמות של DAU, Assay Enzyme Immunoassay Microgenics CEDIA קנבינואיד [Diagnostic Reagents, Inc] ו-AxSYM®. efavirenz על בדיקות סקר קנבינואידים מלבד שלושת אלו אינן ידועות. יש ליצור קשר עם היצרנים של מבחני קנבינואידים לקבלת מידע נוסף לגבי השימוש במבחנים שלהם עם חולים המקבלים efavirenz הראה תוצאות חיוביות שגויות. שני המבחנים האחרים סיפקו תוצאות אמיתיות-שליליות. ההשפעות של Microgenics של Assay Cannabinoid(, רק-מבחן ה CEDIA DAU Multi-Level THC

מינון יתר

למינון 150 מ"ג/זידוודין 300 מ"ג טבליות ארוזות יחד עם טבליות efavirenz: אין נוגדן ידוע ל efavirenz, lamivudine, zidovudine.

למינון: דיווח על מקרה אחד של מבוגר שבלע 6 גרם של למיוודין; לא נרשמו סימנים או תסמינים קליניים והבדיקות ההמטולוגיות נותרו תקינות. מכיוון שכמות זניחה של למיוודין הוסרה באמצעות המודיאליזה (4 שעות), דיאליזה צפקית אמבולטורית מתמשכת ודיאליזה פריטונאלית אוטומטית, לא ידוע אם המודיאליזה מתמשכת תספק תועלת קלינית באירוע של מנת יתר של למיוודין.

זידובודין: מינון יתר חריף של זידובודין דווח בחולים ילדים ומבוגרים. אלו כללו חשיפות של עד 50 גרם. הממצאים העקביים היחידים היו בחילות והקאות. מקרים נוספים שדווחו כללו כאב ראש, סחרחורת, נמנום, עייפות, בלבול ודיווח אחד על התקף גראנד מאל. שינויים המטולוגיים היו חולפים. כל החולים החלימו. להמודיאליזה ולדיאליזה פריטונאלית יש השפעה זניחה על הסרת זידובודין, בעוד שסילוק המטבוליט העיקרי שלו, GZDV, מוגבר.

Efavirenz: חלק מהמטופלים שנטלו בטעות 600 מ"ג פעמיים ביום דיווחו על תסמינים מוגברים של מערכת העצבים. מטופל אחד חווה התכווצויות שרירים לא רצונית.

טיפול במינון יתר של efavirenz צריך להיות מורכב מאמצעים תומכים כלליים, כולל ניטור של סימנים חיוניים ותצפית על המצב הקליני של המטופל. מתן פחם פעיל עשוי לשמש כדי לסייע בהסרה של תרופה שלא נספגה. אין תרופת נגד ספציפית למינון יתר של efavirenz. מכיוון ש-efavirenz קשור מאוד לחלבון, לא סביר שדיאליזה תסיר את התרופה באופן משמעותי מהדם.

מינון וניהול

השפעת המזון על ספיגת טבליות למיווודין/זידוודין ו-efavirenz לא הוערכה. לכן יש ליטול את טבלית lamivudine/zidovudine ארוזה יחד עם efavirenz בצום.

מבוגרים ומתבגרים:

המינון הפומי המומלץ למבוגרים ולמתבגרים (מעל גיל 12) ששוקלים 40 ק"ג מעל 40 ק"ג הוא טבלית Lamivudine/Zidovudine (150 מ"ג/300 מ"ג) אחת שנלקחת פעמיים ביום. המינון המומלץ של efavirenz הוא טבליה אחת (600 מ"ג) הנלקחת פעם ביום על בטן ריקה, רצוי לפני השינה. הריכוז המוגבר של efavirenz שנצפה לאחר מתן של efavirenz עם מזון עלול להוביל לעלייה בתדירות של תופעות לוואי (ראה פרמקולוגיה קלינית: השפעת מזון על ספיגה דרך הפה). מינון לפני השינה עשוי לשפר את הסבילות לתסמינים של מערכת העצבים (ראה אזהרות: תסמינים של מערכת העצבים, אמצעי זהירות: מידע למטופלים, ותגובות שליליות).

רפואת ילדים

טבליות למיווודין/זידוודין ארוזות יחד עם טבליות efavirenz אינן מומלצות לחולים ילדים \geq גיל 12 או בחולים ילדים במשקל > 40 ק"ג.

גריאטריה

למרות שלא מומלצים שינויים ספציפיים במינון, יש לנקוט זהירות כאשר טבליות zidovudine/lamivudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz ניתנות לחולים גריאטריים (מעל גיל 65).

ליקוי כליות ופגיעה בכבד

טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות efavirenz הן לא מומלץ לחולים עם ליקוי כליות (פינוי קריאטינין > 50 מ"ל/דקה) או לחולים בהמודיאליזה או עם תפקוד כבד לקוי.

ניטור:

זידובודין: נראה כי רעילות המטולוגיות קשורות למאגר מח העצם לפני הטיפול ולמינון ומשך הטיפול. בחולים עם זרבת מח עצם ירודה, במיוחד בחולים עם מחלת HIV סימפטומטית מתקדמת, מומלץ ניטור תכוף של מדדים המטולוגיים כדי לזהות אנמיה חמורה או נויטרופניה. הפסקת מינון, הפסקת מינון ו/או עירוי דם עשויות להיות מוצדקות בחולים המפתחים אנמיה משמעותית. בחולים שחווים רעילות המטולוגית, הפחתה בהמוגלובין עלולה להתרחש כבר בין 2 ל-4 שבועות, ונויטרופניה מתרחשת בדרך כלל לאחר 6 עד 8 שבועות.

אם מתרחשת התאוששות מח לאחר הפסקת מינון, חידוש הטיפול עשוי להיות מתאים תוך שימוש באמצעים משלימים כגון אפואטין אלפא במינונים מומלצים, בהתאם למדדים המטולוגיים כגון רמת אריתרופואטין בסרום וסובלנות המטופל.

עבור מטופלים החווים אנמיה בולטת תוך כדי מתן משותף כרוני של טבליות Zidovudine/Lamivudine ותרופות אחרות (כגון, fluconazole, valproic acid), ניתן לשקול הפסקת מינון של Lamivudine/Zidovudine Tablets.

עבור מטופלים הזקוקים להפסקת הטיפול בזידובודין עקב רעילות המטולוגית, יש להפסיק את הטיפול בטבליות למיוודין/זידובודין.

איך מסופק

טבליות למיבודין/זידובודין. כל טבליה מכילה 150 מ"ג למיוודין ו-300 מ"ג זידובודין, היא טבליות מצופות סרט לבן עד לבן או לבן עם הבלטה של LZ בצד אחד ופשוטה בצד השני. 60 טבליות ארוזות במיכל HDPE של 85 מ"ל עם מכסה לקרע **טבליות Efavirenz**. כל טבליה, המכילה 600 מ"ג של efavirenz, היא טבליה בצבע אוף-לבן, בצורת כמוסה, מצופה בסרט, חלקה משני הצדדים. 30 טבליות ארוזות במיכלי HDPE של 50 מ"ל עם מכסה נתל עם מילוי קצף EPE (פוליאתילן מורחב).

מיכל אחד מכל אחד נארז יחד בקרטון קרטון מודפס. **אחסון:**

טבליות למיבודין/זידובודין:

אחסן בטמפרטורה של 20° עד 25° C (68° עד 77° F) [ראה טמפרטורת חדר מבוקרת USP]. הגן מפני אור. הרחק את כל התרופות מילדים.

Efavirenz:

יש לאחסן טבליות Efavirenz בטמפרטורה של 20° עד 25° C (68° עד 77° F) [ראה טמפרטורת חדר מבוקרת USP]. הגן מפני אור. הרחק את כל התרופות מילדים.

מיוצר על ידי:

STRIDES ARCOLAB LIMITED,

מידע על חבילת המטופל

למיבודין (150 מ"ג)/זידוודין (300 מ"ג) טבליות ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz (600 מ"ג)

עֲרָנִי: גלה על תרופות שאסור ליטול איתן
".אנא קרא גם את הסעיף "למי אסור ליטול טבליות למיוודין/זידוודין באריזות יחד עם טבליות אפבירנץ. Efavirenz טבליות באריזה יחד עם טבליות Lamivudine/Zidovudine

קרא בעיון את חבילת המטופל לפני שתתחיל ליטול את השילוב של טבליות Zidovudine / Lamivudine באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz, ובכל פעם שאתה מקבל מילוי מחדש, כי ייתכן שיש מידע חדש שסופק. מידע זה אינו מחליף את הצורך לדבר עם הרופא שלך. אתה והרופא שלך צריכים לדון בטבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם Efavirenz Tablets לגבי תרופות אלה כאשר אתה מתחיל לקחת את התרופה שלך ובבדיקות רגילות. אתה צריך להישאר תחת השגחת רופא בזמן השימוש בתרופות אלה. עליך להתייעץ עם הרופא שלך לפני ביצוע שינויים כלשהם בתרופות שלך, למעט בכל אחת מהנסיבות המיוחדות המתוארות להלן בנוגע לפריחה או בעיות כבד.

איזה מידע חשוב ותופעות לוואי אחרות עלי לדעת על טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות

יחד עם טבליות efavirenz?

טבלית Lamivudine/zidovudine יכולה

לגרום חומצת חלב ובעיות כבד

תרופות מסוימות ל-HIV, כולל טבליות למיוודין/זידוודין, עלולות לגרום למצב נדיר אך חמור הנקרא חמצת לקטית עם הגדלת כבד (הפטומגליה).

צור קשר עם הרופא שלך מיד אם אתה חווה את התסמינים הבאים:

- בחילות, הקאות או אי נוחות חריגה או בלתי צפויה בבטן;
- חולשה ועייפות;
- קוצר נשימה;
- חולשה בזרועות וברגליים;
- הצהבה של העור או העיניים;
- או כאבים באזור הבטן העליונה.

אלו עשויים להיות תסמינים מוקדמים של חמצת לקטית או בעיות בכבד. לנשים (כולל נשים בהריון), אנשים הסובלים מעודף משקל ואנשים שנטלו תרופות ל-HIV כמו למיוודין/זידוודין במשך זמן רב יש סיכוי גבוה יותר לפתח חמצת לקטית והגדלת כבד. חמצת לקטית היא מצב חירום רפואי ויש לטפל בו בבית חולים. במקרים מסוימים מצב זה יכול לגרום למוות

החמרה בזיהום בנגיף הפטיטיס (HBV) B.

חולים עם זיהום HBV, הנוטלים טבליות למיוודין/זידוודין ואז מפסיקים אותן, עלולים לקבל " התלקחות" של הפטיטיס שלהם. "התלקחות" היא כאשר המחלה חוזרת לפתע בצורה גרועה מבעבר. אם יש לך זיהום HBV, הרופא שלך צריך לעקוב מקרוב אחר תפקודי הכבד שלך במשך מספר חודשים לאחר הפסקת טבליות lamivudine/zidovudine. ייתכן שתצטרך ליטול תרופות נגד HBV.

רעילות המטולוגית

טבליות Lamivudine/Zidovudine נקשרו לרעילות המטולוגית כולל נויטרופניה (ספירה נמוכה של אחד התאים הלבנים) ואנמיה חמורה, במיוחד בחולים עם מחלת HIV מתקדמת. שימוש ממושך בטבליות lamivudine/zidovudine נקשר עם מיופתיה סימפטומטית (בעיות שרירים).

השתמש עם משטרים מבוססי אינטרפרון וריבאוירין

החמרה במחלת הכבד (שלפעמים גורמת למוות) התרחשה בחולים שנדבקו בזיהום ב-HIV וגם בדלקת הפטיטיס C, הנוטלים תרופות נגד HIV ומטופלים גם בזיהום בהפטיטיס C עם אינטרפרון עם או בלי ריבאוירין. אם אתה נוטל טבליות למיוודין/זידוודין וכן אינטרפרון עם או בלי ריבאוירין ואתה חווה תופעות לוואי, הקפד ליידע את הרופא שלך.

שינויים בשומן הגוף

שינויים בשומן הגוף מתפתחים אצל חלק מהמטופלים הנוטלים תרופות נגד HIV. שינויים אלו עשויים לכלול כמות מוגברת של שומן בגב העליון ובצוואר ("גבשת תאו"), בשדיים ומסביב לתא המטען. אובדן שומן מהרגליים, הידיים והפנים עשוי להתרחש גם. הסיבה וההשפעות הבריאותיות ארוכות הטווח של שינויי שומן אלו אינן ידועות.

אם אתה נתקל באחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות, הפסק ליטול את השילוב הזה של zidovudine-1 lamivudine ופנה לטיפול רפואי חירום או הודע לרופא שלך מיד:

תגובה אלרגית (קשיי נשימה; סגירת הגרון; נפיחות של השפתיים, הלשון או הפנים; או כוורות);

כאבי שרירים או חולשה; או

ניורופתיה היקפית (פגיעה עצבית), שעלולה לגרום לחוסר תחושה, עקצוץ או כאב.

תופעות לוואי אחרות, פחות חמורות עשויות להופיע בסבירות גבוהה יותר.

- o בחילות קלות, הקאות, שלשולים או ירידה בתיאבון; כאב ראש;
- o
- o סחרחורת;
- o דיכאון/חרדה
- o מיאלגיה
- o חום
- o נדודי שינה

תופעות לוואי אחרות מאלו המפורטות כאן עשויות להופיע גם כן. שוחח עם הרופא שלך על כל תופעת לוואי שנראית חריגה או מטרידה במיוחד.

יכול לגרום Efavirenz

תופעות הלוואי המשמעותיות ביותר שנצפו בחולים שטופלו ב-efavirenz הם תסמינים של מערכת העצבים, תסמינים פסיכיאטריים חמורים ופריחה בעור.

תסמיני מערכת העצבים: סחרחורת, נדודי שינה, פגיעה בריכוז, נמנום, חלימה לא תקינה, אופוריה, בלבול, תסיסה, אמנזיה, הזיות, קהות חושים, חשיבה לא תקינה ודה-פרסונליזציה.

בעיות פסיכיאטריות חמורות: מספר קטן של מטופלים חווים דיכאון חמור, מחשבות מוזרות או התנהגות כועסת בזמן נטילת efavirenz. לחלק מהמטופלים יש מחשבות על התאבדות ומעטים התאבדו בפועל. בעיות אלו נוטות להופיע לעתים קרובות יותר בחולים שסבלו ממחלת נפש. צור קשר עם הרופא שלך מיד אם אתה חושב שאתה סובל מתסמינים פסיכיאטריים אלה, כדי שהרופא שלך יוכל להחליט אם עליך להמשיך לקחת efavirenz.

שינויים בשומן הגוף

שינויים בשומן הגוף מתפתחים אצל חלק מהמטופלים הנוטלים תרופות נגד HIV. שינויים אלו עשויים לכלול כמות מוגברת של שומן בגב העליון ובצוואר ("גבשת תאו"), בשדיים ומסביב לתא המטען. אובדן שומן מהרגליים, הידיים והפנים עשוי להתרחש גם. הסיבה וההשפעות הבריאותיות ארוכות הטווח של שינויי שומן אלו אינן ידועות.

תופעות לוואי שכיחות: לחולים רבים יש סחרחורת, קשיי שינה, נמנום, קשיי ריכוז ו/או חלומות חריגים במהלך הטיפול ב-efavirenz. תופעות לוואי אלה עשויות להיות מופחתות אם אתה לוקח efavirenz לפני השינה על בטן ריקה. הם גם נוטים להיעלם לאחר שנטלת את התרופה במשך כמה שבועות. אם יש לך את תופעות הלוואי השכיחות האלה, כמו סחרחורת, זה לא אומר שתהיה לך גם בעיות פסיכיאטריות חמורות, כגון דיכאון חמור, מחשבות מוזרות או התנהגות כועסת. דווח לרופא מיד אם אחת מתופעות הלוואי הללו נמשכת או אם הן מטרידות אותך. ייתכן שתסמינים אלו עלולים להיות חמורים יותר

אם משתמשים ב-efavirenz עם אלכוהול או סמים שמשנים את מצב הרוח (רחוב).

אם אתה סחרחורת, מתקשה להתרכז או ישנוני, הימנע מפעילויות שעלולות להיות מסוכנות, כגון נהיגה או הפעלת מכונות. פריחה בעור שכיחה. פריחות בדרך כלל חולפות ללא כל שינוי בטיפול. במספר קטן של חולים, פריחה עלולה להיות חמורה. אם אתה מפתח פריחה, התקשר לרופא שלך מיד. פריחה עלולה להיות בעיה רצינית אצל חלק מהילדים. ספר לרופא של ילדך מיד אם אתה מבחין בפריחה או כל תופעות לוואי אחרות בזמן שילדך נמצא בטיפול ב-efavirenz.

תופעות לוואי נפוצות אחרות כוללות עייפות, קלקול קיבה, הקאות ושלשולים. ספר לרופא או לספק שירותי בריאות אם אתה מבחין בתופעות לוואי כלשהן בזמן נטילת efavirenz.

צור קשר עם הרופא שלך לפני הפסקת efavirenz בגלל תופעות לוואי או מכל סיבה אחרת.

אלו אינן תופעות הלוואי היחידות האפשריות בשימוש ב-efavirenz. שאל את הרופא או הרוקח שלך עבור רשימה מלאה יותר של תופעות הלוואי של efavirenz ואת כל התרופות שאתה לוקח.

מהן טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz?

טבליות למיווודין/זידוודין הן שילוב של שתי תרופות, למיווודין וזידוודין. גם למיווודין וגם זידוודין הם סוג של תרופה נגד HIV הנקראת "מעכב תעתוק הפוך של נוקלאוזיד (NRTI). טבליות Efavirenz היא סוג של תרופה נגד HIV הנקראת "מעכב תמלול הפוך שאינו נוקלאוזיד (NNRTI). אלו הן תרופות מרשם המשמשות לטיפול בנגיף הכשל החיסוני האנושי מסוג 1 (HIV-1), הנגיף הגורם לאיידס (תסמונת הכשל החיסוני הנרכש). NNRTIs אינם משמשים לטיפול בזיהום מסוג 2 (HIV-2).

כיצד פועלות טבליות למיווודין/זידוודין באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz?

בשימוש יחד, השילוב של טבליות למיווודין/זידוודין באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz עשוי לסייע בהורדת כמות ה-HIV בדם שלך (המכונה "עומס ויראלי") ולהגדיל את ספירת תאי ה-CD4 (T) שלך. זיהום ב-HIV הורס תאי (T) CD4, החשובים למערכת החיסון. מערכת החיסון עוזרת להילחם בזיהום. הפחתת כמות ה-HIV והגדלת ספירת תאי ה-CD4 (T) עשויים לשפר את המערכת החיסונית שלך ועשויה להפחית את הסיכון למוות או לזיהומים שיכולים לקרות כאשר המערכת החיסונית שלך חלשה.

האם טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz מרפאות HIV או

איידס?

או איידס HIV טבליות אינן מרפאות זיהום Efavirenz טבליות ארוזות יחד עם Zidovudine /Lamivudine איננו יודעים אם טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz יעזרו לך לחיות זמן רב יותר או שיהיו לך פחות מהבעיות הרפואיות שאנשים מקבלים עם HIV או איידס, כגון זיהומים אחרים. המשך לראות את הרופא שלך באופן קבוע ולדווח על כל בעיה רפואית המתרחשת.

האם טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz מפחיתות את

הסיכון להעברת HIV לאחרים?

לאנשים אחרים באמצעות מגע מיני, שיתוף מחטים HIV טבליות אינן מורידות את הסיכון להעברת Efavirenz טבליות ארוזות יחד עם Lamivudine/Zidovudine

או להיחשף לדם שלך. למען בריאותך ובריאותם של אחרים, חשוב תמיד לתרגל מין בטוח על ידי שימוש בקונדום לטקס או פוליאוריטן או שיטת מחסום אחרת כדי להוריד את הסיכוי למגע מיני עם זרע, הפרשות נרתיקיות או דם. לעולם אל תשתמש שוב או תשתף מחטים מלוכלכות.

שאל את הרופא אם יש לך שאלות כלשהן כיצד למנוע העברת HIV לאנשים אחרים.

למי אסור ליטול טבליות Lamivudine/Zidovudine באריזות יחד עם טבליות Efavirenz?

יחד עם הרופא שלך, עליך להחליט אם נטילת טבליות למיוודין/זידוודין באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz מתאימה לך.

אין ליטול טבליות למיוודין/זידוודין באריזות יחד עם טבליות Efavirenz אם אתה:

- אלרגיים לכל אחד מהמרכיבים, לרבות החומרים הפעילים lamivudine, zidovudine ו efavirenz, והמרכיבים הלא פעילים (ראה **מרכיבים לא פעילים** בסוף עלון זה). ספר לרופא או לרוקח אם אתה חושב שחווית תגובה אלרגית לאחד מהמרכיבים הללו.
- לקחת תרופות מסוימות (ראה **האם אני יכול לקחת תרופות אחרות?** לקבלת רשימה של תרופות). כי אתה עלול לחוות תופעות לוואי חמורות.
- הם פחות מ-12 שנים או שוקלים פחות מ-88 פאונד (40 ק"ג).

כמו כן, אין להפעיל מחדש את התרופות הללו לאחר שהחלים מתופעות הלוואי של תרופות אלו כגון בעיות פסיכיאטריות חמורות, חמצת לקטית או בעיות בכבד, או תגובות עור שקרו כאשר נטלת תרופות אלו ללא ייעוץ של הרופא שלך.

מה עלי לומר לרופא שלי לפני נטילת תרופות אלו?

לפני נטילת טבליות lamivudine/zidovudine ארוזות יחד עם efavirenz, ספר לרופא שלך אם אתה:

- o יש מחלת כליות או עוברים דיאליזה;
- o יש מחלת כבד או סבלת מדלקת כבד (דלקת בכבד); סבל אי פעם ממחלת
- o נפש או משתמש בסמים או באלכוהול; יש מחלות עור, כגון פריחה;
- o
- o היו אי פעם התקפים או נוטלים תרופה להתקפים (לדוגמה, פניטואין, קרבמזפין או פנוברביטל). הרופא שלך עשוי לרצות לבדוק את רמות התרופה בדם שלך מעת לעת;
- o בהריון, מתכננים להיכנס להריון או מניקים.

כיצד עלי ליטול טבליות למיוודין/זידוודין באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz? איך אני

צריך לאחסן אותם?

- עליך ליטול טבליות למיוודין/זידוודין ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz על בטן ריקה, רצוי לפני השינה.
- נטילת טבליות Efavirenz עם מזון מגדילה את כמות התרופה בגופך, מה שעלול להגביר את תדירות תופעות הלוואי.
- נטילת טבליות של Efavirenz לפני השינה שלי גורמת לכמה תופעות לוואי להיות פחות מטרידות.

מבוגרים ומתבגרים

המינון המומלץ דרך הפה למבוגרים ומתבגרים מעל גיל 12 ששוקלים מעל או שווה ל-40 ק"ג (88 פאונד) הוא:

- טבלית Lamivudine/Zidovudine אחת (150 מ"ג/300 מ"ג) נלקחת פעמיים ביום יש ליטול טבליות Lamivudine/Zidovudine כל 12 שעות על בטן ריקה.
- טבלית Efavirenz (600 מ"ג) אחת נלקחת פעם ביום על בטן ריקה, לפני השינה.

אינן מומלצות לחולים ילדים מתחת לגיל 12 או לאלה ששוקלים פחות מ-40 ק"ג (88 פאונד)
Efavirenz טבליות ארוזות יחד עם טבליות Lamivudine/Zidovudine

אחסן טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz בטמפרטורת החדר, בין 20°C-25°C (68°F-77°F). לזרוק תרופות שאינן נחוצות יותר או שאינן מעודכנות. הרחק את כל התרופות מילדים וחיות מחמד. אין לאחסן תרופות אלו במקום לח כגון ארון תרופות בחדר האמבטיה או ליד כיור המטבח.

מה קורה אם אפספס מנה?

אל תחמיצו אף מנה של טבליות Lamivudine/Zidovudine באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz. אם שכחת ליטול תרופות אלו, קח אותן בהקדם האפשרי. אם כמעט הגיע הזמן למנה הבאה, דלג על המנה שהוחמצה והמשך בלוח הזמנים הקבוע שלך במינון. אין להכפיל את המנה הבאה.

מה עליי לעשות אם מישהו נטל מנת יתר של טבליות למיוודין/זידוודין באריזות יחד עם טבליות

?Efavirenz

אם אתה חושד שאתה או מישהו אחר נטלת מנת יתר של טבליות Lamivudine/Zidovudine באריזות יחד עם טבליות Efavirenz, פנה מיד לעזרה רפואית. פנה לרופא או למרכז לבקרת רעלים.

האם אני יכול לקחת תרופות אחרות עם Lamivudine/Zidovudine Tablets באריזה משותפת עם

?EfavirenzTablets

תרופות אחרות עשויות לקיים אינטראקציה עם תרופות אלו וכתוצאה מכך ירידה ביעילות ו/או תופעות לוואי. שוחח עם הרופא והרוקח שלך לפני נטילת כל תרופה אחרת עם מרשם או ללא מרשם, כולל ויטמינים, מינרלים ומוצרי צמחים לרבות סנט ג'ון (hypericum perforatum), wort, במהלך הטיפול. לפעמים תופעות לוואי חמורות יתרחשו אם אתה לוקח Lamivudine/Zidovudine Tablets באריזה יחד עם Efavirenz Tablets עם תרופות מסוימות.

אין ליטול אפיביר® (Lamivudine, 3TC, Retrovir®) (למיודין וזידוודין), אפזיקום® (Trizivir), (Zidovudine, AZT, ZDV, azidothymidine, Combivir®) (למיודין וזידוודין), אפזיקום® (Trizivir), (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine) (Sustiva®) או (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine) (Sustiva®) (למיודין וזידוודין) ארוזות יחד עם טבליות (efavirenz) מהתרופות הללו כבר נמצאות בטבלית למיודין/זידוודין ארוזות יחד עם טבליות (efavirenz).

יש להימנע מהתרופות הבאות כאשר אתה נוטל שילוב של טבליות למיודין/זידוודין:

מ"ג יכול להעלות את רמות למיודין בדם (800 SMX) מ"ג/סולפאמתוקסזול

(160 TMP) Trimethoprim

lamivudine לעלול להפריע לפעולת Zalcitabine.

מתן משותף של ganciclovir, אינטרפרון-אלפא וחומרים אחרים המדכאים מח עצם או נוגדי סרטן עלולים להגביר את הרעילות ההמטולוגית של זידובודין.

יש להימנע משימוש בטבליות Lamivudine/Zidovudine יחד עם stavudine, מכיון ש stavudine יכול להפריע לפעולת zidovudine. באופן דומה יש להימנע מ- doxorubicin או ribavirin מכיון שתרופות אלו יכולות גם להפריע לפעולת zidovudine.

השתמש במשטרים מבוססי אינטרפרון וריבאוירין. החמרה במחלת הכבד (לעיתים גורמת למוות)

התרחשה בחולים שנדבקו בזיהום ב-HIV-1 ובזיהום בהפטיטיס C, הנוטלים תרופות נגד HIV ומטופלים גם בהפטיטיס C עם אינטרפרון עם או בלי ריבאוירין. אם אתה נוטל טבליות למיודין/זידוודין וכן אינטרפרון עם או בלי ריבאוירין ואתה חווה תופעות לוואי, הקפד לספר לרופא שלך

טבליות Efavirenz:

התרופות הבאות עלולות לגרום לתופעות לוואי חמורות ומסכנות חיים כאשר הן נלקחות יחד עם efavirenz. אתה צריך לאקח כל אחת מהתרופות הללו בזמן נטילת efavirenz:

- היסמנאלי® (אסטמיזול)
- ואסקור® (bepiridil)
- מניע® (ציספריד)
- בקי® (מידאזולם)
- אופ® (פימוזיד)
- האלציון® (טריאזולם)
- תרופות ארגוט (לדוגמה, Wigraine® וקפרגוט®)

התרופה הבאה צריכה לאליטול עם efavirenz מכיוון שהוא עלול לאבד את השפעתו או עלול להגביר את הסיכוי לתופעות לוואי מ-efavirenz:
Vfend® (ווריקונזול). ניתן ליטול מנות מסוימות של voriconazole בו-זמנית עם מינון נמוך יותר של efavirenz, אך עליך לבדוק תחילה עם הרופא שלך.
• סנט ג'ון (Hypericum perforatum) (איטראקונאזול)

ייתכן שיהיה צורך להחליף את התרופות הבאות בתרופה אחרת כאשר הן נלקחות יחד עם efavirenz:

- saquinavir® (Invirase®/Fortovase)
- ביאקסין® (קלריתרמיצין)
- קרבטרול®, טגרטול® (קרובמזפין)
- ספורנוקס® (איטראקונאזול)

התרופות הבאות עשויות לדרוש שינוי במינון של Efavirenz או של התרופה האחרת:

- חוסמי תעלות סידן כגון Cardizem® או טיאזק® (Covera HS), diltiazem® או איסופטין SR® (ורפמיל), ואחרים.
- התרופות להורדת כולסטרול ליפיטור® (PRAVACHOL), atorvastatin® (פרבסטטין), זוקור® (סימבסטטין).
- קריקסיבן® (indinavir)
- קלטר® (lopinavir/ritonavir)
- מתדון
- מיקובוטין® (ריפאבוטין)
- Norvir® REYATAZ אתה צריך לקחת גם Efavirenz ו-REYATAZ אם אתה נוטל (סולפט atazanavir® (ריטונביר).
- ריפאדין® (ריפמפין) או התרופות המכילות ריפמפין Rifamate® וריפאטר®.
- זולופט® (סרטרלין)

אלו לא כל התרופות שעלולות לגרום לבעיות אם אתה לוקח efavirenz. הקפד לספר לרופא או לרוקח על כל תרופה אחרת, ויטמינים, תוספי מזון או תכשירים צמחיים שאתה נוטל.

מה לגבי הריון והנקה (הנקה)?

נשים הנוטלות טבליות Lamivudine/Zidovudine ארוזות יחד עם טבליות Efavirenz אינן צריכות להיכנס להריון. מומים מולדים חמורים נראו בצאצאים של בעלי חיים ונשים שטופלו ב-efavirenz במהלך ההריון. לא ידוע אם efavirenz גרם לפגמים אלו. **ספר לרופא שלך מיד אם אתה בהריון.** שוחח גם עם הרופא שלך אם אתה רוצה להיכנס להריון.

נשים לא צריכות להסתמך רק על אמצעי מניעה מבוססי הורמונים, כגון גלולות, זריקות, מדבקות או שתלים, מכיוון שטבליות Efavirenz עלולות להפוך אמצעי מניעה אלה ללא יעילים. נשים חייבות להשתמש בצורה אמינה של התכווצות מחסום, כגון קונדום או דיאפרגמה, גם אם הן משתמשות גם בשיטות אחרות למניעת הריון. המרכז לבקרת מחלות ומניעתן (CDC) ממליץ לאמהות עם HIV **לא** להניק כי הם יכולים להעביר את ה-HIV דרך החלב שלהם לתינוק. לכן, אין להניק תינוק בזמן נטילת טבליות למיוודין/זידוודין באריזה משותפת עם טבליות Efavirenz. כמו כן, efavirenz עלול לעבור בחלב אם ולגרום נזק חמור לתינוק. שוחח עם הרופא שלך אם אתה מניקה. ייתכן שתצטרך להפסיק להניק או להשתמש בתרופה אחרת.

מידע כללי

אל תשתמש בתרופות אלו במצב שלא נקבע לו. אל תיתן את התרופות הללו לאנשים אחרים, גם אם יש להם אותו מצב שיש לך. זה עלול להזיק להם.

מידע זה על חבילת המטופל מסכם את המידע החשוב ביותר על טבליות למיוודין/זידוודין באריזות יחד עם טבליות Efavirenz. אם יש לך שאלות או חששות, או אם אתה רוצה מידע נוסף על טבליות Lamivudine/Zidovudine באריזה משותפת עם Efavirenz, לרופא שלך או לרוקח שלך יש את המידע המלא על המרשם שעליו מבוסס עלון זה. אולי תרצה לקרוא אותו ולדון בו עם הרופא שלך או איש מקצוע אחר בתחום הבריאות. זכור, שום סיכום כתוב לא יכול להחליף דיון זהיר עם הרופא שלך.

