

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 50 mg твърди капсули
STOCRIN 100 mg твърди капсули
STOCRIN 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

STOCRIN 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg ефавиренц (efavirenz).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 28,5 mg лактоза (като монохидрат).

STOCRIN 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg ефавиренц (efavirenz).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 57,0 mg лактоза (като монохидрат).

STOCRIN 200 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg ефавиренц (efavirenz).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 114,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

STOCRIN 50 mg твърди капсули

Тъмножълти и бели, с отпечатан върху тях текст “3805”.

STOCRIN 100 mg твърди капсули

Бели, с отпечатан върху тях текст “3807”.

STOCRIN 200 mg твърди капсули

Тъмножълти, с отпечатан върху тях текст “3809”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

STOCRIN е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 и повече години, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1).

STOCRIN не е адекватно проучван при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³ или след неуспешно лечение със схема, включваща протеазен инхибитор (ПИ). Въпреки че не е доказано наличие на кръстосана резистентност на ефавиренц с ПИ, наличните до момента данни за ефикасността на комбинирана терапия, включваща ПИ след неефективна терапевтична схема, включваща STOCRIN, не са достатъчни.

За обобщени клинични и фармакодинамични данни вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Ефавиренц трябва да бъде даван в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.5).

За да се подобри поносимостта на нежеланите реакции от страна на нервната система, се препоръчва вземане на лекарството преди сън (вж. точка 4.8).

Възрастни

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) със или без ПИ (вж. точка 4.5) е 600 mg перорално еднократно дневно.

Корекция на дозата

Ако ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да се увеличи до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц трябва да се намали с 50 %, т.е. до 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре, е необходимо да се премине към първоначалната доза ефавиренц (вж. точка 4.5).

Ако ефавиренц се прилага едновременно с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, може да се обмисли увеличаване на дозата ефавиренц до 800 mg/дневно (вж. точка 4.5).

Деца и юноши (от 3 до 17 години)

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с ПИ и/или НИОТ при пациенти на възраст между 3 и 17 години е представена в Таблица 1. Ефавиренц твърди капсули трябва да се дават само на деца, които със сигурност могат да поглъщат твърди капсули.

Таблица 1
Педиатрична доза, прилагана еднократно дневно

Телесно тегло (kg)	Доза ефавиренц (mg)
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400
≥ 40	600

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, поради което влиянието на бъбречното увреждане от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко чернодробно заболяване биха могли да се лекуват с нормално препоръчваната за тях доза ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено симптоми от страна на нервната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Препоръчително е Stocrin да се приема на гладно. Повишените концентрации на ефавиренц, наблюдавани след приложение на Stocrin с храна може да доведат до повишаване на честотата на нежеланите реакции (вж точки 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Едновременно прилагане с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като ефавиренц се конкурира с тях за CYP3A4 и може да потисне метаболизма им и да създаде опасност от сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции [например сърдечни аритмии, трайно седирание или потискане на дишането] (вж. точка 4.5).

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмените концентрации и понижаване на клиничните ефекти на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Пациенти с:

- фамилна анамнеза за внезапна смърт или вродено удължаване на QTc интервала на електрокардиограмите, или с всяко друго заболяване, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия или със застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена фракция на изтласкване на лявата камера.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагнезиемия.

Пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (проаритмични средства).

Тези лекарства включват:

- антиаритмични лекарства от клас IA и III,
- невролептици и антидепресанти,
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства,
- някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- някои антималярийни средства,
- метадон.

Едновременно прилагане с елбасвир/гразопревир поради очакваните значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир (вж. точка 4.5). Този ефект се дължи на индуциране на CYP3A4 или P-гликопротеин (P-gp) от ефавиренц и се очаква да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефавиренц не трябва да се използва като монотерапия за лечение на HIV, нито да се добавя като единствено средство към неефективна терапевтична схема. Когато ефавиренц се приема като монотерапия, бързо се появява резистентен вирус. При избора на нови антиретровирусни средства, които да се използват заедно с ефавиренц, трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на ефавиренц с таблетка от комбинация с фиксирани дози, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, не се препоръчва, освен ако не е необходимо за коригиране на дозата (например с рифампицин).

Съпътстващо приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

При съпътстващо предписване на други лекарства заедно с ефавиренц, лекарите трябва да се съобразяват със съответната кратка характеристика на продукта.

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Ако някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Антиретровирусните лекарствени продукти трябва да се възобновят при отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинната монотерапия и последователното въвеждане на антиретровирусните средства не е препоръчително поради повишения риск от селекция на резистентни вируси.

Обрив

По време на клинични проучвания с ефавиренц има описани случаи на леко до средно тежки кожни обриви, които обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Подходящи антихистамини и/или кортикостероиди могат да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежки обриви, свързани с образуване на мехури, влажна десквамация или улцерации, са наблюдавани при по-малко от 1 % пациенти, лекувани с ефавиренц. Честотата на мултиформния еритем или синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %. Лечението с ефавиренц трябва да се прекрати при пациенти, при които се развива тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет. Ако лечението с ефавиренц се спре, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с другите антиретровирусни средства, за да се избегне поява на резистентни вируси (вж. точка 4.8).

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ, е ограничен (вж. точка 4.8). Ефавиренц не се препоръчва при пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson) докато са приемали друг ННИОТ.

Психични симптоми

Докладвани са психични нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. При пациенти с предшестваща анамнеза за психични разстройства съществува повишен риск от тези сериозни психични нежелани реакции. В частност, тежка депресия е докладвана по-често при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия. По време на постмаркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми като тежка депресия, психоза или суицидни намерения, незабавно да се консултират с лекуващия лекар за оценка на вероятността тези симптоми да са свързани с използването на ефавиренц, и ако е така, да се прецени дали рискът от продължаване на терапията надхвърля ползата от нея (вж. точка 4.8).

Неврологични симптоми

Симптоми, включващи, но без да се ограничават до изброените, замайване, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и патологични сънища, са често докладвани нежелани реакции при пациенти, получаващи ефавиренц в доза 600 mg дневно при клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Неврологичните симптоми обикновено се появяват през първите един или два дни от началото на лечението и обикновено отзвучават след първите 2-4 седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че в случай на настъпване на тези чести симптоми, е вероятно те да се подобрят при продължаване на лечението и не предсказват последващо начало на някои от по-редките психични симптоми.

Припадъци

Наблюдавани са гърчове при пациенти, получаващи ефавиренц, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. При проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин спадат, когато карбамазепин се прилага едновременно с ефавиренц (вж. точка 4.5). Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробни събития

Няколко от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност са били при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при пациенти без предшестващи чернодробни нарушения или други рискови фактори.

Удължен QTc интервал

При употреба на ефавиренц се наблюдава удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5 и 5.1).

При едновременно приложение с лекарство с известен риск от Torsade de Pointes или когато ще се приема от пациенти с повишен риск от Torsade de Pointes, е необходимо да се обмислят алтернативи на лечението с ефавиренц.

Ефект на храната

Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се ефавиренц да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление на ретината, предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Специални популации

Чернодробно заболяване

Ефавиренц е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане, поради недостатъчните данни за определяне на необходимостта от корекция на дозата. Поради значителния метаболизъм на ефавиренц посредством цитохром P450 и ограничения клиничен опит при пациенти с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при даването на ефавиренц на пациенти с леко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат мониторирано внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено от страна на нервната система. Трябва да се провеждат периодично лабораторни изследвания за оценка на чернодробната им функция (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на ефавиренц не са установени при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. Пациенти с предходни нарушения на чернодробната функция, включително хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторирано според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансаминази 5 или повече пъти над горна граница на нормата, трябва да се

преоцени ползата от продължаване на терапията с ефавиренц спрямо потенциалния риск от значително токсично чернодробно увреждане. При такива пациенти, трябва да се обмисли временно прекъсване или спиране на терапията (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва мониториране на чернодробните ензими. В случаи на съпътстваща противовирусна терапия за хепатит В или С, моля вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, така че увреждането на бъбреците от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при тази популация се препоръчва стриктно мониториране на безопасността.

Пациенти в старческа възраст

Наблюдаваният брой на хората в старческа възраст, включени в клиничните изпитвания не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефавиренц не е проучван при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg. Поради това ефавиренц не трябва да се дава на деца на възраст под 3 години.

Обрив е съобщен при 26 от 57 (46 %) от лекуваните с ефавиренц деца по време на 48-седмичен период, като при три от тях той е бил тежък. При децата може да се обмисли профилактика с подходящи антихистамини, преди започване на лечението с ефавиренц.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Хората с такива заболявания могат да приемат пероралния разтвор ефавиренц, който не съдържа лактоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефавиренц е индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При едновременно прилагане с ефавиренц плазмените концентрации на съединения, които са субстрати на тези ензими, могат да се понижат. *In vitro*, ефавиренц е също така и инхибитор на CYP3A4. Поради това, теоретично ефавиренц може първоначално да увеличи експозицията на CYP3A4 субстрати и е необходимо повишено внимание при CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.3). Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; обаче е наблюдавано също *in vitro* инхибиране и нетният ефект на едновременното прилагане със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да бъде увеличена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от Гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на ефавиренц. Съпътстващото приложение с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващото приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Ефавиренц е противопоказан при съпътстваща употреба на лекарства (които може да причинят удължаване на QTc интервала и Torsade de Pointes) като: антиаритмични лекарства от клас IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства, някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, някои антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Противопоказания за съпътстващо приложение

Ефавиренц не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) тъй като инхибирането на техния метаболизъм може да доведе до сериозни, животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).

Ефавиренц не трябва да се прилага с елбасвир/гразопревир поради очакваните значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуциране на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини, за които се очаква да доведат до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение на ефавиренц и жълт кантарион или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион е противопоказано. При съпътстващо прилагане с жълт кантарион, плазмените нива на ефавиренц могат да се понижат, поради индуциране от жълтия кантарион на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини. Ако пациент вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране приема на жълт кантарион и може да се наложи дозата ефавиренц да бъде коригирана. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да се запази най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействията между ефавиренц и протеазните инхибитори, антиретровирусните средства различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти са описани в Таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна като “↔”, а веднъж на 8 или 12 часа като “q8h” или “q12h”). Ако са определени, 90 % или 95 % доверителните интервали са дадени в скоби. Проучванията са със здрави участници, освен ако е посочено друго.

Таблица 2: Взаимодействия между ефавиренц и други лекарствени продукти при възрастни

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ		
НIV-антивирусни средства		
Протеазни инхибитори (ПИ)		
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/100 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9 до ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 до ↓ 51)	Едновременното прилагане на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно прилагане на атазанавир и ННИОТ, може да се обмисли повишение на дозата както на атазанавир, така и на ритонавир съответно на 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц, при внимателно клинично наблюдение.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/200 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 до ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 12*/** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно вечер, без ефавиренц. Това понижение в C _{min} на атазанавир може да повлияе негативно върху ефикасността на атазанавир. ** въз основа на сравнение на исторически данни	

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C_{max}, C_{min} с доверителни интервали, ако са налични^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
<p>Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg два пъти дневно*/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)</p> <p>*по-ниски от препоръчителните дози, подобни находки се очакват с препоръчителните дози.</p>	<p>Дарунавир: AUC : ↓ 13 % C_{min} : ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (CYP3A4 индукция)</p> <p>Ефавиренц: AUC : ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (CYP3A4 потискане)</p>	<p>Ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимални стойности на C_{min} на дарунавир. Ако ефавиренц се приема в комбинация с дарунавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир 600/100 mg трябва да се използва в режим два пъти дневно. Тази комбинация трябва да бъде прилагана с внимание. Вижте също реда за ритонавир по-долу.</p>
<p>Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)</p>	<p>Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти. Вижте също реда за ритонавир по-долу</p>
<p>Фозампренавир/Нелфинавир/Ефавиренц</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на нито един от тези лекарствени продукти.</p>
<p>Фозампренавир/Саквинавир/Ефавиренц</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	<p>Не се препоръчва, тъй като експозицията на двата ПИ се очаква да се понижи значимо.</p>
<p>Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg еднократно дневно)</p>	<p>Индинавир: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 до ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Подобно намаление на експозицията на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg дневно. (CYP3A4 индукция)</p> <p>Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.</p>	<p>Независимо от това, че клиничната значимост на понижените концентрации на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид, когато се избира схема съдържаща едновременно ефавиренц и индинавир.</p> <p>Не се налага корекция на дозата ефавиренц, когато се прилага с индинавир или</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Индинавир/ритонавир/Ефавиренц (800 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 до ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 до ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 до ↓ 59) ^b Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие Средната геометрична C _{min} за индинавир (0,33 mg/l), когато се прилага с ритонавир и ефавиренц е по-висока от историческите данни за средна C _{min} (0,15 mg/l), когато индинавир се прилага самостоятелно в доза 800 mg q8h. При инфектирани с HIV-1 пациенти (n = 6), фармакокинетиката на индинавир и ефавиренц общо взето е сравнима с наблюдаваната при данни от неинфектирани доброволци.	индинавир/ритонавир. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц Лопинавир/ритонавир таблетки/Ефавиренц (400/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно) (500/125 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Значително намаление на експозицията на лопинавир. Лопинавир концентрации: ↓ 30-40 % Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц	Трябва да се има предвид увеличаване на дозите лопинавир/ритонавир мека капсула или перорален разтвор с 33 % (4 капсули/~6,5 ml два пъти дневно вместо 3 капсули/5 ml два пъти дневно), когато се прилагат с ефавиренц. Това трябва да става с повишено внимание, тъй като подобна корекция на дозата може да се окаже недостатъчна при някои пациенти. Дозата лопинавир/ритонавир таблетки трябва да се увеличи до 500/125 mg два пъти дневно, когато се прилагат с ефавиренц 600 mg еднократно дневно. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Нелфинавир/Ефавиренц (750 mg q8h/600 mg еднократно дневно)	Нелфинавир: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 до ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 33) Комбинацията общо взето се понася добре.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	<p>Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C_{max}: ↔ Сутрешна C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86)^б Вечерна C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50)^б</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46)^б (инхибиране на СУР-медиран окислителен метаболизъм)</p> <p>Когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появяват се замаяване, гадене, парестезия и повишени чернодробни ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).</p>	Когато се използва ефавиренц с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване на честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, поради възможното фармакодинамично взаимодействие.
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се направи препоръка за дозиране. Вижте също реда за ритонавир по-долу. Използването на ефавиренц в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
CCR5 антагонист		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	<p>Маравирок: AUC₁₂: ↓ 45 % (↓ 38 до ↓ 51) C_{min}: ↓ 51 % (↓ 37 до ↓ 62) Концентрацията на ефавиренц не е измерена, не се очаква ефект.</p>	Направете справка с КХП на продукти, съдържащи маравирок.
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg единична доза/-)	<p>Ралтегравир: AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 36 % (UGT1A1 индукция)</p>	Не се налага корекция на дозата ралтегравир.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между ефавиренц и НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като НИОТ се метаболизира по път различен от този на ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Тъй като прилагането на два ННИОТ не е доказало предимство по отношение ефикасност и безопасност, едновременното приложение на ефавиренц и друг ННИОТ не се препоръчва.
Хепатит С антивирусни средства		
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg 3 пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A индукция – ефект върху боцепревир) *0-8 часа Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %	При едновременно приложение с ефавиренц, най-ниската плазмена концентрация на боцепревир се понижава. Клиничната значимост на това наблюдавано понижаване на най-ниската концентрация на боцепревир не е оценена директно.
Телапревир/Ефавиренц (1 125 mg q8h/600 mg веднъж дневно)	Телапревир (съотнесен към 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 до ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 до ↓ 34)% Ефавиренц: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 до ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 до ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 до ↓ 19)% (CYP3A индукция от ефавиренц)	При едновременно приложение на ефавиренц и теллапревир да се използва 1 125 mg теллапревир на 8 часа.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C_{max}, C_{min} с доверителни интервали, ако са налични^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
<p>Симепревир/Ефавиренц (150 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Симепревир: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 до ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %</p> <p>(CYP3A4 индукция от ефавиренц)</p>	<p>Съпътстващото приложение на симепревир с ефавиренц води до значително понижаване на плазмените концентрации на симепревир поради CYP3A индукция от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на симепревир. Не се препоръчва едновременното приложение на симепревир и ефавиренц.</p>
<p>Елбасвир/гразопревир</p>	<p>Елбасвир: AUC: ↓54% C_{max}: ↓45%</p> <p>Гразопревир: AUC: ↓83% C_{max}: ↓87%</p>	<p>Съпътстващото приложение на STOCRIN с елбасвир/гразопревир е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуциране на CYP3A4 или P-gp (за допълнителна информация направете справка с Кратката характеристика на продукта на елбасвир/гразопревир).</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Софосбувир/велпатасвир софосбувир/велпатасвир /воксилапревир	Софосбувир: C _{max} ↑38% Велпатасвир AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Очаквано: ↓Воксилапревир	Установено е, че едновременното приложение на ефавиренц /емтрицитабин/тенофовир дизопроксил със софосбувир /велпатасвир значимо понижава плазмените концентрации на велпатасвир поради индуциране на CYP3A от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на велпатасвир. Въпреки че не е проучвано, подобно понижение на експозицията на воксилапревир е очаквано. Едновременното приложение на STOCRIN със софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир /воксилапревир не се препоръчва (за допълнителна информация направете справка с Кратката характеристика на продукта на софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир).
Антибиотици		
Азитромицин/Ефавиренц (600 mg единична доза/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg q12h/400 mg еднократно дневно)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) Обрив се развива при 46 % от неинфектирани доброволци получили ефавиренц и кларитромицин.	Клиничната значимост на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известна. Може да се обмисли прилагането на алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Други макролидни антибиотици (напр. еритромицин)/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Антимикобактериални средства		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да се увеличи с 50 % при приложение с ефавиренц. Да се обърне внимание на удвояване на дозата рифабутин в схеми, при които рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с ефавиренц. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2).
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато се взема с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, увеличаването на дневната доза ефавиренц до 800 mg може да осигури експозиция подобна на дневна доза 600 mg, при приемане без рифампицин. Клиничният ефект на това увеличаване на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на дозата рифампицин, включително 600 mg.
Противогъбични средства		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg q12h/600 mg еднократно дневно)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (понижение в концентрациите на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: Няма клинично значима фармакокинетична промяна.	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.
Позаконазол/Ефавиренц --/400 mg еднократно дневно	Позаконазол: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G индукция)	Съпътстващото приложение на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава риска.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
<p>Вориконазол/Ефавиренц (200 mg два пъти дневно/400 mg еднократно дневно)</p> <p>Вориконазол/Ефавиренц (400 mg два пъти дневно/300 mg еднократно дневно)</p>	<p>Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 %</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>Вориконазол: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 до ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23 % (↓ 1 до ↑ 53) *</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 до ↑ 29) ** C_{max}: ↔ **</p> <p>* в сравнение с 200 mg два пъти дневно самостоятелно ** в сравнение с 600 mg еднократно дневно самостоятелно (конкурентно инхибиране на окислителния метаболизъм)</p>	<p>Когато ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да бъде увеличена на 400 mg два пъти дневно, а дозата ефавиренц трябва да бъде намалена с 50 %, т.е., на 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови началната доза ефавиренц.</p>
<p>Флуконазол/Ефавиренц (200 mg еднократно дневно/400 mg еднократно дневно)</p>	<p>Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.</p>
<p>Кетоконазол и други имидазолони противогъбични</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	<p>Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.</p>
Антималарийни средства		
<p>Артемтер/лумефантрин/Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози, всяка от по 4 таблетки за 3 дни/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Артемтер: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 %</p> <p>Дихидроартемизинин: AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>Лумефантрин: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔</p> <p>(CYP3A4 индукция)</p>	<p>Изисква се повишено внимание при едновременно приложение на ефавиренц и артемтер/лумефантрин таблетки, тъй като понижените концентрации на артемтер, дихидроартемизинин или лумефантрин може да доведат до понижаване на антималарийната ефикасност.</p>
<p>Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Атоваквон: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 до ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 до ↓ 61)</p> <p>Прогванил: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 до ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Съпътстващото приложение на атоваквон/прогванил с ефавиренц трябва да се избягва.</p>
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
<p>Алуминиев хидроксид-магнезиев хидроксид-симетикон антиацид/Ефавиренц (30 ml единична доза/400 mg единична доза)</p> <p>Фамотидин/Ефавиренц (40 mg единична доза/400 mg единична доза)</p>	<p>Както алуминиев/магнезиев хидроксид антиацидите, така и фамотидин не променят абсорбцията на ефавиренц.</p>	<p>Едновременното приложение на ефавиренц с лекарствени продукти, които променят стомашното рН не се очаква да повлияе върху абсорбцията на ефавиренц.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ СЪСТОЯНИЯ		
Лоразепам/Ефавиренц (2 mg единична доза/600 mg еднократно дневно)	Лоразепам: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 до ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 до ↑ 32) Тези промени не са отчетени като клинично значими.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Възможно е ефавиренц да повиши или понижи плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол.	Може да е необходима корекция на дозата варфарин или аценокумарол.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижени концентрации на карбамазепин: СУР3А4 индукция; понижени концентрации на ефавиренц: СУР3А4 и СУР2В6 индукция) В стационарно състояние AUC, C _{max} и C _{min} на активния епоксид метаболит на карбамазепин остават непроменени. Едновременното приложение на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.	Не може да се направи препоръка за корекция на дозата. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва периодично да се проследяват.
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на СУР450 изоензими	Взаимодействието не е проучено. Съществува възможност за понижаване или повишаване на плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на СУР450 изоензими, когато се прилагат едновременно с ефавиренц.	Когато ефавиренц се прилага едновременно с антиконвулсанти, които са субстрат на СУР450 изоензими, трябва да се провежда редовно проследяване нивата на антиконвулсанта.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липса на ефект върху фармакокинетиката на валпроевата киселина.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат проследявани за контрол на гърчовите.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вигабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg единична дневно/600 mg еднократно дневно)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Увеличаването на дозата сертралин трябва да бъде водено от клиничния отговор. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Тъй като флуоксетин има сходен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиторен ефект, подобна липса на взаимодействие може да се очаква за флуоксетин.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg единична доза (с удължено освобождаване)/600 mg веднъж дневно]	Бупропион: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Увеличаването на дозата бупропион трябва да бъде водено от клиничния отговор, но не трябва да се превишава максималната препоръчителна доза бупропион. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
АНТИХИСТАМИНИ		
Цетиризин/Ефавиренц (10 mg единична доза/600 mg еднократно дневно)	Цетиризин: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 до ↓ 30) Тези промени не се считат за клинично значими. Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	<p>Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75)</p> <p>Деацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75)</p> <p>N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция)</p> <p>Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.</p>	Корекцията на дозата дилтиазем трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта дилтиазем). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието не е проучено. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциал за понижаване на плазмените концентрации на блокера на калциевите канали.	Корекцията на дозата на блокери на калциевите канали трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта за съответния блокери на калциевите канали).
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
HMG Co-A редукастен инхибитор		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	<p>Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26)</p> <p>2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23)</p> <p>4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51)</p> <p>Общо активност на HMG Co-A редукастен инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)</p>	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата аторвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта аторвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Правастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата правастатин (прочетете кратката характеристика на продукта правастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Обща активност на HMG Со-А редуказни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция) Едновременното прилагане на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите за AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата симвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта симвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Розувастатин се отделя непроменен, предимно с фекалиите, затова не се очаква взаимодействие с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата на единия или другия лекарствен продукт.
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етинилестрадиол+ Норгестимат /Ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).

<p>Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)</p>	<p>Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C_{max}, C_{min} с доверителни интервали, ако са налични^a (механизъм)</p>	<p>Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц</p>
<p>Инжекция: Депо-медроксипрогестеронов ацетат (DMPA)/Ефавиренц (150 mg i.m. единична доза DMPA)</p>	<p>При 3-месечно проучване на лекарствени взаимодействия, не са открити значими различия във фармакокинетични параметри на МРА при участниците в проучването, получаващи ефавиренц-съдържаща антиретровирусна терапия и участниците, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са получени и от други изследователи, въпреки че, плазмените нива на МРА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания нивата на прогестерон в плазмата при участниците получаващи ефавиренц и DMPA са останали ниски, съответно с потискане на овулацията.</p>	<p>Тъй като наличната информация е ограничена, трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6)</p>
<p>Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц</p>	<p>Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има редки постмаркетингови съобщения за неуспешна контрацепция при пациенти с експозиция на ефавиренц.</p>	<p>Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).</p>
<p>ИМУНОСУПРЕСОРИ</p>		
<p>Имуносупресори, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц</p>	<p>Взаимодействията не са проучени. Може да се очаква намалена експозиция на имуносупресорите (CYP3A4 индукция). Тези имуносупресори не се очаква да повлияят експозицията на ефавиренц.</p>	<p>Може да се наложи корекция на дозата на имуносупресора. Препоръчва се внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за период не по-малък от 2 седмици (до постигане на стабилни концентрации), когато се започва или прекратява лечение с ефавиренц.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ОПИОИДИ		
Метадон/Ефавиренц (стабилно поддържане, 35-100 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) При проучване на инфектирани с HIV венозни наркомани, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижени плазмени нива на метадон и прояви на опиятна абстиненция. Дозата метадон е увеличена средно с 22 % за да се облекчат симптомите на отнемане.	Съпътстващото приложение с ефавиренц трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.3).
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50 % Норбупренорфин: AUC: ↓ 71 % Ефавиренц: Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия	Независимо от намаляването на експозицията на бупренорфин, няма пациенти проявяващи симптоми на отнемане. При едновременно приложение може да не се наложи корекция на дозата бупренорфин или ефавиренц.

^a 90 % доверителни интервали, ако не е посочено друго.

^b 95 % доверителни интервали.

Други взаимодействия: ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Съобщавани са фалшиво позитивни резултати от уринен канабиноиден тест при някои скрининг тестове при неинфектирани и инфектирани с HIV участници, приемащи ефавиренц. В такива случаи се препоръчва потвърждаващ тест с по-специфичен метод като газова хроматография с масспектрометрия (GC/MS).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Винаги трябва да се използва бариерен метод заедно с други средства за контрацепция (например перорални или друг вид хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц се препоръчва използване на адекватни контрацептивни методи 12 седмици след прекратяване на лечението с ефавиренц.

Бременност

Ефавиренц не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на пациента изисква такова лечение. Жени с детороден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да се започне лечение с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая

(1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития, с употребата на ефавиренц, не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

Наблюдавани са малформации при фетуси на маймуни, лекувани с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Кърмене

Установено е, че ефавиренц се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц при новородени/кърмачета. Рискът за кърмачетата не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ефавиренц. Препоръчва се инфектираните с HIV майки да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Ефектът на ефавиренц върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове е оценен при дози, при които се постига системна експозиция към лекарството еквивалентна или по-ниска от тази, постигната при хора, получавали препоръчителната доза ефавиренц. При тези проучвания ефавиренц не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжките или женските плъхове (доза до 100 mg/kg/два пъти дневно) и не повлиява спермата или потомствата на лекуваните мъжки плъхове (доза до 200 mg/два пъти дневно). Репродуктивните характеристики на потомството, родено от женски плъхове, на които е даван ефавиренц, не са засегнати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е ефавиренц да предизвика замайване, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да се разясни, че ако получат някое от тези оплаквания, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Ефавиренц е проучен при над 9 000 пациенти. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при една група от 1 008 възрастни пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg дневно в съчетание с ПИ и/или НИОТ по време на контролирани клинични проучвания, най-малко средно-тежко до тежко изразени при не по-малко от 5 % от пациентите, са обриви (11,6 %), замайване (8,5 %), гадене (8,0 %), главоболие (5,7 %) и умора (5,5 %). Най-проявените нежелани лекарствени реакции при приложението на ефавиренц са обривите и неврологичните симптоми. Неврологичните симптоми обикновено се проявяват скоро след началото на лечението и в повечето случаи отшумяват след първите 2-4 седмици. Тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, психични нежелани реакции, включително тежка депресия, смърт чрез самоубийство и наподобяващо психоза поведение; и припадъци са съобщени при пациенти, лекувани с ефавиренц. Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до увеличаване честотата на

нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Проследеният в дългосрочен план профил на безопасност на лечебните схеми, включващи ефавиренц е оценен в контролирано клинично изпитване (006), в което пациентите са приемали ефавиренц + зидовудин + ламивудин (n = 412, средна продължителност 180 седмици), ефавиренц + индинавир (n = 415, средна продължителност 102 седмици), или индинавир + зидовудин + ламивудин (n = 401, средна продължителност 76 седмици). Продължителната употреба на ефавиренц в тези проучвания не е свързана с нови данни касаещи безопасността.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са описани нежелани лекарствени реакции с умерена или по-голяма тежест, с най-малко вероятна връзка със схемата на лечение (на база на оценката на изследователя), съобщени при клинични изпитвания с ефавиренц, прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1 008). Освен това, в курсив са изброени нежеланите реакции след пускане на пазара, свързани с ефавиренц-съдържащи антиретровирусни схеми на лечение. Честотата е дефинирана на базата на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), или много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на имунната система	
нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
чести	хипертриглицеридемия*
нечести	хиперхолестеролемия*
Психични нарушения	
чести	патологични сънища, тревожност, депресия, безсъние*
нечести	емоционална лабилност, агресия, състояние на объркваност, еуфорично настроение, халюцинации, мания, параноя, <i>психоза</i> [‡] суицидни опити, суицидна идеация, кататония*
редки	<i>делюзия</i> ^{‡‡} , <i>невроза</i> ^{‡‡} , <i>извършено самоубийство</i> ^{‡‡} *
Нарушения на нервната система	
чести	<i>нарушение на церебеларната координация и равновесието</i> [‡] , нарушено внимание (3,6 %), замаяване (8,5 %), главоболие (5,7 %), сънливост (2,0 %)*
нечести	възбуда, амнезия, атаксия, нарушена координация, гърчове, абнормно мислене, <i>тремор</i> [‡]
Нарушения на очите	
нечести	замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести	<i>шум в ушите</i> [‡] , вертиго
Съдови нарушения	
нечести	<i>зачервяване</i> [‡] ,
Стомашно-чревни нарушения	
чести	коремна болка, диария, гадене, повръщане
нечести	панкреатит

Хепатобилиарни нарушения	
чести	повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)* повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)* повишена гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)*
нечести	остър хепатит
редки	<i>чернодробна недостатъчност^{††}*</i>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
много чести	обрив (11,6 %)*
чести	сърбеж
нечести	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson*
редки	<i>фотоалергичен дерматит[‡]</i>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
чести	умора

^{*}, [‡], ^{††} Вижте точка *Описание на избрани нежелани реакции* за повече подробности.

Описание на избрани нежелани реакции

Информация относно постмаркетингово наблюдение

[‡] Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но честотите са определени на базата на данни от 16 клинични изпитвания (n=3 969).

^{††} Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но не са съобщени като свързани с лекарството събития за пациенти, лекувани с ефавиренц в 16 клинични изпитвания. Категорията за честотата „редки“ е определена въз основа на указанията за Кратката характеристика на продукта (КХП) (ревизия 2, септември 2009) на базата на изчислена горна граница за 95 % доверителен интервал за 0 събития на дадения брой пациенти, лекувани с ефавиренц в тези клинични изпитвания (n=3 969).

Обрив

В клинични проучвания 26 % от пациентите, лекувани с ефавиренц 600 mg са получили обрив в сравнение със 17 % от лекуваните пациенти в контролните групи. Кожен обрив е бил определен като свързан с лечението с ефавиренц при 18 % от лекуваните пациенти. Тежък обрив е наблюдаван при по-малко от 1 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и 1,7 % са прекратили лечението поради обрива. Честотата на еритема мултиформе и синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %.

Обривите са обикновено леки до средно-тежки, макулопапулозни кожни обриви, които се появяват в първите две седмици от началото на лечението с ефавиренц. При повечето от пациентите обривът отзвучава с продължаване на лечението в рамките на един месец. Ефавиренц може да се възобнови при пациенти, които са прекъснали лечението поради обрив. При възобновяване на лечението с ефавиренц се препоръчва използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди.

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ, е ограничен. Съобщените честоти на повтарящ се обрив след преминаване от лечение с невирапин към ефавиренц, главно въз основа на ретроспективни кохортни данни от публикувана литература, варират от 13 до 18 %, което е сравнимо с честотата, наблюдавана при пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Психични симптоми

Сериозни психични нежелани лекарствени реакции са докладвани при пациенти, лекувани с ефавиренц. В контролирани клинични изпитвания честотата на специфичните сериозни психични реакции е:

	Схеми, включващи ефавиренц (n=1 008)	Контролни схеми (n=635)
- тежка депресия	1,6 %	0,6 %
- суицидни намерения	0,6 %	0,3 %
- нефатални суицидни опити	0,4 %	0 %
- агресивно поведение	0,4 %	0,3 %
- параноидни реакции	0,4 %	0,3 %
- маниакални реакции	0,1 %	0 %

Пациентите с анамнеза за психични разстройства са с по-висок риск за тези сериозни психични нежелани лекарствени реакции, с честота варираща от 0,3 % за маниакални реакции до 2,0 % за тежка депресия и суицидни намерения. Съществуват постмаркетингови съобщения за смърт, свързана със самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония.

Неврологични симптоми

В контролирани клинични изпитвания често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват, но не се ограничават до: замаяване, безсъние, сънливост, нарушено внимание и патологични сънища. Умерено до тежко изразени неврологични симптоми се съобщават при 19 % (тежки 2 %) от пациентите в сравнение с 9 % (тежки 1 %) при пациенти, получаващи контролни схеми. В клинични проучвания 2 % от пациентите, лекувани с ефавиренц, прекъсват лечението си, поради такива симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват през първите един или два дни от лечението и в повечето случаи отзвучават след първите 2-4 седмици. При проучване с неинфектирани доброволци, медианата на времето на поява на характерния неврологичен симптом е 1 час след приемане на дозата и медиана на продължителността 3 часа.

Неврологични симптоми може да се появяват по-често, когато ефавиренц се приема заедно с храна, което би могло да се дължи на повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Приемането преди лягане подобрява поносимостта към тези симптоми и се препоръчва през първите седмици от лечението, както и при пациенти, при които тези симптоми продължават (вж. точка 4.2). С намаляването на дозата или разделянето на дневната доза на няколко приема не е демонстрирано осигуряване на предимство.

Анализът на дългосрочните данни показва, че след 24 седмици на лечение честотата на нововъзникналите неврологични симптоми при пациентите, лекувани с ефавиренц, като цяло е сходна с тази в контролната група.

Чернодробна недостатъчност

Малък брой от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност, включително случаи при пациенти без предшестващи чернодробни заболявания или други установими рискови фактори, се характеризират с фулминантно протичане, прогресиращо в някои случаи до трансплантация или смърт.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Отклонения в лабораторните изследвания

Чернодробни ензими: повишение на АСАТ и АЛАТ повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3 % от 1 008 пациенти, лекувани с 600 mg ефавиренц (5-8 % след продължително лечение в проучване 006). Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение (5 % след продължително лечение). Повишение на ГГТ повече от пет пъти над ГРГ е установено при 4 % от всички лекувани с ефавиренц 600 mg и 1,5-2 % при контролните пациенти (7 % при лекуваните с ефавиренц пациенти и 3 % при контролните пациенти след продължително лечение). Изолирано повишение на ГГТ при лекувани с ефавиренц пациенти може да се дължи на ензимна индукция. В продължителното проучване (006) 1 % от пациентите от всяка терапевтична група са прекъснали поради нарушения, засягащи хепатобилиарната система.

Амилаза: в клинично проучваната група от 1 008 пациенти е наблюдавано безсимптомно повишение на серумните нива на амилазата повече от 1,5 пъти над горната граница на нормата при 10 % от пациентите, лекувани с ефавиренц, и 6 % от контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишение на серумната амилаза не е известно.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции при деца като цяло показват сходство с тези при възрастни пациенти. Обрив е докладван по-често при деца (в клинично проучване, включващо 57 деца, които са приемали ефавиренц в продължение на период от 48 седмици, поява на обрив се съобщава в 46 %), като по-често е бил с по-голяма степен на тежест в сравнение с възрастните (много тежък обрив е докладван при 5,3 % от децата). Може да се обсъди профилактика с подходящи антихистамини преди започване на лечение с ефавиренц при деца. Въпреки че установяването на симптоми от страна на нервната система при малки деца е трудно, оказва се, че честотата им при деца е по-малка и като цяло са по-леко изразени. В проучване, включващо 57 деца, 3,5 % от пациентите са имали симптоми от страна на нервната система със средна степен на изява, предимно такива на замаяване. Не е имало дете с тежка симптоматика или такова, което е трябвало да бъде изключено от проучването поради симптоми от страна на нервната система.

Други специални популации

Чернодробни ензими при пациенти коинфектирани с хепатит В или С

В дългосрочните данни получени от проучване 006, 137 пациенти, лекувани по схеми, включващи ефавиренц (медиана на продължителност на терапията - 68 седмици) и 84 лекувани по контролна схема (медиана на продължителност - 56 седмици), са били серопозитивни при скрининг за хепатит В (положителни за повърхностен антиген) и/или хепатит С (положителни за хепатит С антитела). Сред коинфектираните пациенти в проучване 006, повишения на АСАТ 5 пъти по-високи от ГРГ са настъпили при 13 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и при 7 % от контролите, и повишения на АЛАТ 5 пъти по-високи от ГРГ са настъпили съответно при 20 % и 7 %. От коинфектираните пациенти 3 % от лекуваните с ефавиренц и 2 % от контролната група, са прекъснали поради чернодробни нарушения (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Някои пациенти са съобщавали по-тежки неврологични прояви след случаен прием на 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Един пациент е получил неволеви мускулни спазми.

Лечението при предозиране с ефавиренц трябва да включва общи поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на пациента. За улесняване на елиминирането на неабсорбирания ефавиренц може да се даде активен въглен. Не съществува специфичен антидот при предозиране на ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва в голяма степен с плазмените протеини, елиминирането на значими количества от него посредством хемодиализа е малко вероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба. Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. АТС код: J05AG03

Механизъм на действие

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц е неконкурентен инхибитор на HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ) и не потиска значимо HIV-2 ОТ или клетъчните ДНК-полимерази (α , β , γ или δ).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc интервала е оценен в отворено, контролирано с активно вещество и плацебо проучване, с фиксирана еднократна последователност в три периода, тройно кръстосано при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната стойност на C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни е 2,25 пъти над средната стойност на C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6*1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължения QTc интервал. Въз основа на връзката между концентрацията и QTc интервала, средното QTc удължаване и неговата горна граница при 90 % доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участници със CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни (вж.точка 4.5).

Противовирусна активност

Необходимата концентрация за потискане на 90 до 95 % от дивите щамове или лабораторните и клинични изолати *in vitro*, резистентни на зидовудин, се движи между 0,46 и 6,8 nM за лимфобластoidни клетъчни линии, моноклеарни клетки от периферна кръв и макрофаг/моноцитни култури.

Резистентност

Силата на действие на ефавиренц в клетъчни култури срещу варианти на вируса със субституирани аминокиселини на позиции 48, 108, 179, 181 или 236 в молекулата на обратната транскриптаза или варианти със субституирани аминокиселини на протеазата е сходна с тази срещу дивите щамове. Единичните субституции, довели до най-висока резистентност към ефавиренц в клетъчни култури, съответстват на промяната на левцин с изолевцин на

позиция 100 (L100I, 17 до 22 пъти по-резистентен) и лизин с аспарагин на позиция 103 (K103N, 18 до 33 пъти по-резистентен). Повече от стократна загуба на чувствителност е наблюдавана при варианти на HIV, с експресия на K103N, както и на други субституирани аминокиселини в молекулата на обратната транскриптаза.

K103N е най-честата субституция в обратната транскриптаза при вирусни изолати от пациенти със значително възстановяване на вирусния товар по време на клиничните проучвания на ефавиренц заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90 % от пациентите с вирусологичен неуспех, получаващи ефавиренц. Наблюдавана е също субституция на позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 в молекулата на обратната транскриптаза, макар и по-рядко и често само в съчетание с K103N. Типът на субституцията на аминокиселинни остатъци в молекулата на обратната транскриптаза, свързана с резистентност към ефавиренц, не показва зависимост от другите противовирусни лекарствени продукти, използвани заедно с ефавиренц.

Кръстосана резистентност

Изследването на кръстосаната резистентност на ефавиренц, неврирапин и делавирдин в клетъчни култури показва, че субституцията K103N осигурява загуба на чувствителност към трите ННИОТ. Два от три изследвани резистентни към делавирдин клинични изолати показват кръстосана резистентност към ефавиренц и са K103N положителни. Третият изолат, който е със субституция на позиция 236 в молекулата на обратната транскриптаза, не показва кръстосана резистентност с ефавиренц.

Вирусните изолати от мононуклеари от периферна кръв на пациенти включени в клиничните проучвания на ефавиренц, при които лечението е неуспешно (възстановяване на вирусния товар), са изследвани за чувствителност към ННИОТ. Тринадесет изолати, описани преди това като резистентни към ефавиренц показват резистентност и към неврирапин и делавирдин. При пет от тези резистентни към ННИОТ изолати е установена субституция K103N или заместване на валин с изолевцин на позиция 108 (V108I) в молекулата на обратната транскриптаза. Три от изследваните изолати от пациенти с неуспех на лечението с ефавиренц, са останали чувствителни към ефавиренц в клетъчна култура, а също и чувствителни и към неврирапин и делавирдин.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е нисък поради различните таргетни ензими. Рискът от кръстосана резистентност между ефавиренц и НИОТ е нисък поради различните места на свързване върху прицелния ензим и различния механизъм на действие.

Клинична ефикасност

Ефавиренц не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³, или след терапевтичен режим, включващ ПИ или ННИОТ. Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи диданозин или залцитабин, е ограничен.

Две контролирани клинични проучвания (006 и АСТГ 364) с продължителност приблизително една година с ефавиренц в комбинация с НИОТ и/или ПИ показват редуция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишение на CD4 лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с НИОТ пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с НИОТ пациенти за период от 24 седмици. При тези проучвания ефавиренц е прилаган в доза 600 mg еднократно дневно; дозата индинавир е била 1 000 mg на всеки 8 часа, когато е използван в комбинация с ефавиренц, и 800 mg на 8 часа, когато е даван без ефавиренц. Дозата нелфинавир е по 750 mg три пъти дневно. При всички изследвания са използвани НИОТ в стандартни дози на 12 часа.

Проучване 006, рандомизирано, отворено клинично изпитване, сравнява ефавиренц + зидовудин + ламивудин или ефавиренц +индинавир с индинавир + зидовудин + ламивудин при 1 266 пациенти, за които изискване още в началото на проучването е да не са приемали ефавиренц, ламивудин, ННИОТ и ПИ. Средния начален брой на CD4 клетките е 341 клетки/mm³ и средното начално ниво на HIV-РНК е 60 250 копия/ml. Резултатите за ефикасността от клиничното проучване 006 на базата на 614 пациенти, които са включени за най-малко 48 седмици, са показани в Таблица 3. При анализа на степента на отговор (незавършили се равнява на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите, които приключват с участието си в проучването по някаква причина рано или при които липсва измерване на HIV-РНК, което да е предшествано, или последвано от измерване на стойности над границата за количествена оценка, се приема, че имат HIV-РНК над 50 или над 400 копия/ml по време на пропуснатите времеви точки.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 006

	n	Честота на отговорили(NC=F ^a) Плазмена HIV-РНК		Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки клетки/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 копия/ml (95 % C.I. ^b)	< 50 копия/ml (95 % C.I. ^b)	
Схеми на лечение ^d		48 седмици	48 седмици	48 седмици
EFV+ZDV+3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV+IDV	206	54 (47 %, 61 %)	48 (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV+ZDV+3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

^a NC = F, незавършил = неуспешно лечение.

^b C.I., доверителен интервал.

^c S.E.M., стандартна грешка на средната стойност.

^d EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир.

Дългосрочните резултати на 168 седмица при клиничното проучване 006 (160 пациенти са завършили проучването при лечение с EFV + IDV, 196 пациенти с EFV + ZDV + 3TC и 127 съответно с IDV + ZDV + 3TC), показват стабилност на отговора от гледна точка на съотношенията на пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml, HIV РНК < 50 копия/ml и от гледна точка на средната промяна от първоначалния брой на CD4 клетките.

Резултатите за ефикасност от проучванията АСТГ 364 и 020 са посочени в Таблица 4. Проучването АСТГ 364 обхваща 196 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или ННИОТ. Проучването 020 обхваща 327 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или с ННИОТ. На лекуващите е позволено да променят режима на НИОТ на пациентите си при включването в изследването. Нивата на отговор са най-високи при пациентите с промяна в НИОТ.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучвания АСТГ 364 и 020

Проучване номер/ Схеми на лечение ^b	n	Честота на отговорили(NC=F ^a) Плазмена HIV-РНК				Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	клетки/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Проучване АСТГ 364 48 седмици		< 500 копия/ml		< 50 копия/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Проучване 020 24 седмици		< 400 копия/ml		< 50 копия/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, незавършили = неуспешно лечение.

^b EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир; NRTI, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза; NFV, нелфинавир.

^c C.I., доверителен интервал за частта от пациентите в отговора.

^d S.E.M., стандартна грешка за средната стойност.

---, не е извършено.

Педиатрична популация: АСТГ 382 е неконтролирано проучване, което още продължава. То обхваща 57 деца, лекувани с НИОТ, (3 -16 години), и цели да се изследват фармакокинетиката, противовирусната активност и безопасността на ефавиренц в комбинация с нелфинавир (20-30 mg/kg даван три пъти дневно) и един или повече нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Началната доза ефавиренц е еквивалентна на 600 mg еднократно дневно (съобразена с изчислената телесна площ, базирана на телесното тегло). Честотата на отговора, оценен въз основа на анализа NC=F на процента на пациентите, при които е достигната плазмена HIV-РНК < 400 копия/ml след 48-седмично лечение, е 60 % (95 %, C.I. 47, 72), и 53 % (C.I. 40, 66) въз основа на процента пациенти с плазмена HIV-РНК < 50 копия/ml. Средният брой на CD4 лимфоцитите е нараснал съответно с $63 \pm 34,5$ клетки/mm³ в сравнение с изходните нива. Стабилността на този отговор е като наблюдаваната при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При неинфектирани доброволци пикови плазмени нива от 1,6 - 9,1 μ M се постигат 5 часа след единична перорална доза от 100 до 1 600 mg. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата нарастват доза-зависимо при дози до 1 600 mg. Нарастването е непропорционално, което показва по-ниска абсорбция при по-високи дози. Времето за постигане на максимална плазмена концентрация (3 - 5 часа) не се променя след многократен прием и стационарните плазмени нива се постигат след 6 – 7 дни.

При инфектирани с HIV лица при стационарно състояние средната C_{max} , средната C_{min} , средната AUC показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg еднократно дневно, C_{max} в стационарно състояние е $12,9 \pm 3,7$ μ M (29 %) [средно±стандартно отклонение (% C.V.)], C_{min} в стационарно състояние е $5,6 \pm 3,2$ μ M (57 %), а площта под кривата AUC е 184 ± 73 μ M.h (40 %).

Ефект на храната

Бионаличността на единична доза ефавиренц твърди капсули от 600 mg при неинфектирани доброволци нараства съответно с 22 % и 17 %, при прием на богата на мазнини храна или храна с нормално съдържание на мазнини, сравнено с бионаличността на доза 600 mg, дадена на гладно (вж. точка 4.4).

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,5 - 99,75 %), най-значимо с албумина. При заразени с HIV-1 пациенти (n = 9), лекувани с ефавиренц 200 до 600 mg еднократно дневно в продължение поне на един месец, концентрацията в ликвора се е движила между 0,26 и 1,19 % (средно 0,69 %) от съответната плазмена концентрация. Това е приблизително три пъти повече от несвързаната с белтък (свободна) фракция на ефавиренц в плазмата.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с микрозомни от човешки хепатоцити сочат, че ефавиренц се метаболизира основно по пътя на системата цитохром P450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране. Тези метаболити са на практика неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че основните изоензими, ангажирани в обмяната на ефавиренц, са CYP3A4 и CYP2B6 и че той инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. При *in vitro* изследванията ефавиренц не инхибира CYP2E1, а инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации значително по-високи от тези при клинична употреба.

Експозицията на ефавиренц в плазмата може да се увеличи при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на изоензима CYP2B6. Клиничните последици на такава асоциация не са известни, но не може да бъде изключена възможността за увеличена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани събития.

Установено е, че ефавиренц е индуктор на CYP3A4 и CYP2B6 като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм, което може да бъде от клинично значение при някои пациенти. Десетдневно приложение на многократни дози от 200-400 mg дневно при неинфектирани доброволци е довело до кумулиране по-ниско от очакваното (с 22 – 42 % по-ниско) и до по-кратък терминален плазмен полуживот в сравнение с прилагане на единична доза (вижте по-долу). Установено е също, че ефавиренц индуцира UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (UGT1A1 субстрат) са намалени в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 2). Независимо че *in vitro* данните предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения, както за повишени, така и за понижени експозиции на субстратите на тези ензими, когато са прилагани едновременно с ефавиренц *in vivo*. Сумарният ефект от едновременното прилагане не е ясен.

Елиминиране

Ефавиренц има сравнително по-дълъг терминален плазмен полуживот от най-малко 52 часа след единична доза и 40 – 55 часа след многократни дози. Приблизително 14 – 34 % от маркираната с радионуклид доза се излъчва с урината като по-малко от 1 % от общата доза се открива в урината като непроменен ефавиренц.

Чернодробно увреждане

В проучване с единична доза, полуживотът се е удвоил при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh), което показва възможност за много по-голяма степен на кумулиране. Проучване с многократна доза показва, че няма значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас A по Child-Pugh) в сравнение с контроли. Няма достатъчно данни, за да се определи дали средно-

тежкото или тежко чернодробно увреждане (Клас В или С по Child-Pugh) повлиява фармакокинетиката на ефавиренц.

Пол, раса, старческа възраст

Макар че има ограничени данни, които предполагат, че жени, както и пациентите от Азия и Тихоокеанските острови може да имат по-висока експозиция към ефавиренц, те не са показали по-малка поносимост спрямо ефавиренц. Фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст не са правени.

Педиатрична популация

При 49 педиатрични пациенти, получавали доза, еквивалентна на 600 mg ефавиренц еднократно дневно (доза, изчислена според площта на тялото въз основа на телесното тегло), C_{max} в стационарно състояние е 14,1 μM , C_{min} в стационарно състояние е 5,6 μM , и AUC е 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Фармакокинетиката на ефавиренц при деца е сходна с тази при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните тестове за генотоксичност ефавиренц не е показал мутагенни или кластогенни свойства.

Ефавиренц предизвиква фетална резорбция при плъхове. Малформации са наблюдавани при 3 от 20 фетуса/новородени на лекувани с ефавиренц маймуни циномоглус, като даваната доза ефавиренц е довела до плазмено ниво, сходно с това при хора. При един от фетусите е наблюдавана аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика, при друг - микрофтальмия, при трети - цепка на небцето. При фетусите на плъхове и зайци, третирани с ефавиренц, не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномоглус, третирани с дози ефавиренц в продължение на ≥ 1 година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчителната доза. Билиарната хиперплазия е регресирала след края на приема на лекарствения продукт. Билиарна фиброза е наблюдавана при плъхове. Епизодични конвулсии са наблюдавани при някои маймуни, при които в продължение на ≥ 1 година е прилаган ефавиренц в дози, осигуряващи плазмени AUC стойности 4 до 13 пъти по-високи от тези при хора, лекувани с препоръчителната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Проучвания за карциногенност са показали увеличена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Не са известни механизмите за образуване на туморите, както и потенциалната им значимост при хора.

Проучванията за карциногенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са били отрицателни. Докато карциногенният потенциал при хора е неизвестен, тези данни предполагат, че клиничната полза от ефавиренц надхвърля потенциалния риск от карциногенност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

STOCRIN 50 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: Натриев лаурилсулфат, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат, Натриев нишестен гликолат

Състав на капсулата: Желатин, Натриев лаурилсулфат, Жълт железен оксид (E172), Титанов диоксид (E171), Силициев диоксид (E551)

Мастилото за печат: Кохинил карминова киселина (E120), Индиго кармин (E132), Титанов диоксид (E171)

STOCRIN 100 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: Натриев лаурилсулфат, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат, Натриев нишестен гликолат

Състав на капсулата: Желатин, Натриев лаурилсулфат, Титанов диоксид (E171), Силициев диоксид (E551)

Мастилото за печат: Кохинил карминова киселина (E120), Индиго кармин (E132), Титанов диоксид (E171)

STOCRIN 200 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: Натриев лаурилсулфат, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат, Натриев нишестен гликолат

Състав на капсулата: Желатин, Натриев лаурилсулфат, Жълт железен оксид (E172), Силициев диоксид (E551)

Мастилото за печат: Кохинил карминова киселина (E120), Индиго кармин (E132), Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

За бутилките: 3 години

STOCRIN 200 mg твърди капсули

За бутилките: 3 години.

За блистерите: 2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

STOCRIN 50 mg твърди капсули

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 твърди капсули.

STOCRIN 100 mg твърди капсули

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 твърди капсули.

STOCRIN 200 mg твърди капсули

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 90 твърди капсули.

Опаковки от 42 x 1 твърди капсули в алуминиеви/PVC перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/001
EU/1/99/111/002
EU/1/99/111/003
EU/1/99/111/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 май 1999 г.
Дата на последно подновяване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 30 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 30 mg ефавиренц (efavirenz).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Безцветна до леко жълтеникава бистра течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

STOCRIN перорален разтвор е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) възрастни, юноши и деца на 3 и повече години, които не могат да гълтат твърдите капсули или филмираните таблетки.

STOCRIN не е адекватно проучван при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³ или след неуспешно лечение със схема, включваща протеазен инхибитор (ПИ). Въпреки че не е доказано наличие на кръстосана резистентност на ефавиренц с ПИ, наличните до момента данни за ефикасността на комбинирана терапия, включваща ПИ след неефективна терапевтична схема, включваща STOCRIN, не са достатъчни.

За обобщени клинични и фармакодинамични данни вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Ефавиренц трябва да бъде даван в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.5).

Пероралният разтвор ефавиренц може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2)

За да се подобри поносимостта на нежеланите реакции от страна на нервната система, се препоръчва вземане на лекарството преди сън през първите две до четири седмици от лечението и при пациенти, при които тези оплаквания продължават (вж. точка 4.8).

Възрастни

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) със или без ПИ (вж. точка 4.5) е 24 ml перорално еднократно дневно.

Корекция на дозата

Ако ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да се увеличи до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц трябва да се намали с 50 %, т.е. до 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре е необходимо да се премине към първоначалната доза ефавиренц (вж. точка 4.5).

Ако ефавиренц се прилага едновременно с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, може да се обмисли увеличаване на дозата ефавиренц до 800 mg/дневно (вж. точка 4.5).

Деца и юноши (от 3 до 17 години)

Препоръчителната доза ефавиренц перорален разтвор в комбинация с ПИ и/или НИОТ при пациенти на възраст между 3 и 17 години е представена в Таблица 1. Ефавиренц твърди капсули или филмирани таблетки трябва да се дават само на деца, които със сигурност могат да поглъщат капсули или таблетки.

Таблица 1
Педиатрична доза, прилагана еднократно дневно

Телесно тегло kg	Ефавиренц перорален разтвор (30 mg/ml) Доза (ml)	
	Деца 3 - < 5 години	Възрастни и деца на 5 и повече години
13 до < 15	12	9
15 до < 20	13	10
20 до < 25	15	12
25 до < 32,5	17	15
32,5 до < 40	-	17
≥ 40	-	24

Ефавиренц перорален разтвор е с по-ниска бионаличност от твърдите капсули при сравняване на база mg за mg. Препоръчителните в Таблица 1 дози са коригирани, като се взема предвид разликата в бионаличността (вж. точка 5.2).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, поради което влиянието на бъбречното увреждане от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко чернодробно заболяване биха могли да се лекуват с нормално препоръчаната за тях доза ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено симптоми от страна на нервната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Едновременно прилагане с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като ефавиренц се конкурира с тях за СYP3A4 и може да потисне метаболизма им и да създаде опасност от сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции [например сърдечни аритмии, трайно седирание или потискане на дишането] (вж. точка 4.5).

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмените концентрации и понижаване на клиничните ефекти на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Пациенти с:

- фамилна анамнеза за везапна смърт или вродено удължаване на QTc интервала на електрокардиограмите, или с всяко друго заболяване, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия with или със застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена фракция на изтласкване на лявата камера.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагнезиемия.

Пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (проаритмични средства).

Тези лекарства включват:

- антиаритмични лекарства от клас IA и III,
- невролептици и антидепресанти,
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства,
- някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- някои антималярийни средства,
- метадон.

Едновременно прилагане с елбасвир/гразопревир поради очакваните значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир (вж. точка 4.5). Този ефект се дължи на индуциране на СYP3A4 или Р-гликопротеин (Р-gp) от ефавиренц и се очаква да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефавиренц не трябва да се използва като монотерапия за лечение на HIV, нито да се добавя като единствено средство към неефективна терапевтична схема. Когато ефавиренц се приема като монотерапия, бързо се появява резистентен вирус. При избора на нови антиретровирусни средства, които да се използват заедно с ефавиренц, трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на ефавиренц с таблетка от комбинация с фиксирани дози, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, не се препоръчва, освен ако не е необходимо за коригиране на дозата (например с рифампицин).

Съпътстващо приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

При съпътстващото предписване на други лекарства заедно с ефавиренц, лекарите трябва да се съобразяват със съответните кратки характеристики на продуктите.

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Ако някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Антиретровирусните лекарствени продукти трябва да се възобновят при отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинната монотерапия и последователното въвеждане на антиретровирусните средства не е препоръчително поради повишения риск от селекция на резистентни вируси.

Обрив

По време на клинични проучвания с ефавиренц има описани случаи на леко до средно тежки кожни обриви, които обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Подходящи антихистамини и/или кортикостероиди могат да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежки обриви свързани с образуване на мехури, влажна десквамация или улцерации, са наблюдавани при по-малко от 1 % пациенти, лекувани с ефавиренц. Честотата на мултиформния еритем или синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %. Лечението с ефавиренц трябва да се прекрати при пациенти, при които се развива тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет. Ако лечението с ефавиренц се спре, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с другите антиретровирусни средства, за да се избегне поява на резистентни вируси (вж. точка 4.8).

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ, е ограничен (вж. точка 4.8). Ефавиренц не се препоръчва при пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson), докато са приемали друг ННИОТ.

Психични симптоми

Докладвани са психични нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. При пациенти с предшестваща анамнеза за психични разстройства съществува повишен риск от тези сериозни психични нежелани реакции. В частност, тежка депресия е докладвана по-често при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия. По време на постмаркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми като тежка депресия, психоза или суицидни намерения, незабавно да се консултират с лекуващия лекар за оценка на вероятността тези симптоми да са свързани с използването на ефавиренц, и ако е така, да се прецени дали рискът от продължаване на терапията надхвърля ползата от нея (вж. точка 4.8).

Неврологични симптоми

Симптоми, включващи, но без да се ограничават до изброените, замаяване, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и патологични сънища, са често докладвани нежелани реакции при пациенти, получаващи ефавиренц в доза 600 mg дневно при клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Неврологичните симптоми обикновено се проявяват през първите един или два дни от началото на лечението и обикновено отзвучават след първите 2-4 седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че в случай на настъпване на тези чести симптоми, е

вероятно те да се подобрят при продължаване на лечението и не предсказват последващо начало на някои от по-редките психични симптоми.

Припадъци

Наблюдавани са гърчове при пациенти, получаващи ефавиренц, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. При проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин спадат, когато карбамазепин се прилага едновременно с ефавиренц (вж. точка 4.5). Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробни събития

Няколко от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност са били при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при пациенти без предшестващи чернодробни нарушения или други рискови фактори.

Удължен QTc интервал

При употреба на ефавиренц се наблюдава удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5 и 5.1).

При едновременно приложение с лекарство с известен риск от Torsade de Pointes или когато ще се приема от пациенти с повишен риск от Torsade de Pointes, е необходимо да се обмислят алтернативи на лечението с ефавиренц.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление на ретината, предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна

маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Специални популации

Чернодробно заболяване

Ефавиренц е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане, поради недостатъчните данни за определяне на необходимостта от корекция на дозата. Поради значителния метаболизъм на ефавиренц посредством цитохром P450 и ограничения клиничен опит при пациенти с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при даването на ефавиренц на пациенти с леко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат мониторирано внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено от страна на нервната система. Трябва да се провеждат периодично лабораторни изследвания за оценка на чернодробната им функция (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на ефавиренц не са установени при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. Пациенти с предходни нарушения на чернодробната функция, включително хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторирано според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансаминизи 5 или повече пъти над горна граница на нормата, трябва да се преоцени ползата от продължаване на терапията с ефавиренц спрямо потенциалния риск от значително токсично чернодробно увреждане. При такива пациенти трябва да се обмисли временно прекъсване или спиране на терапията (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва мониториране на чернодробните ензими. В случаи на съпътстваща противовирусна терапия за хепатит В или С, моля вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, така че увреждането на бъбреците от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при тази популация се препоръчва стриктно мониториране на безопасността.

Пациенти в старческа възраст

Наблюдаваният брой на хората в старческа възраст, включени в клиничните изпитвания, не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефавиренц не е проучван при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg. Има данни, че фармакокинетиката на ефавиренц при много малки деца може да е променена. Поради това ефавиренц перорален разтвор не трябва да се прилага при деца на възраст под 3 години.

Обрив е съобщен при 26 от 57 (46 %) от лекуваните с ефавиренц деца по време на 48-седмичен период, като при три от тях той е бил тежък. При децата може да се обмисли профилактика с подходящи антихистамини, преди започване на лечението с ефавиренц.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефавиренц е индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При едновременно прилагане с ефавиренц плазмените концентрации на съединения, които са субстрати на тези ензими, могат да се понижат. *In vitro*, ефавиренц е също така и инхибитор на CYP3A4. Поради това, теоретично ефавиренц може първоначално да увеличи експозицията на CYP3A4 субстрати и е необходимо повишено внимание при CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.3). Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; обаче е наблюдавано също *in vitro* инхибиране и нетният ефект на едновременното прилагане със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да бъде увеличена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от Гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на ефавиренц. Съпътстващото приложение с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващото приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Ефавиренц е противопоказан при съпътстваща употреба на лекарства (които може да причинят удължаване на QTc интервала и Torsade de Pointes) като: антиаритмични лекарства от клас IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства, някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, някои антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Противопоказания за съпътстващо приложение

Ефавиренц не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до сериозни, животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).

Ефавиренц не трябва да се прилага с елбасвир/гразопревир поради очакваните значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуциране на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини, за които се очаква да доведат до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение на ефавиренц и жълт кантарион или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион е противопоказано. При съпътстващо прилагане с жълт кантарион, плазмените нива на ефавиренц могат да се понижат, поради индуциране от жълтия кантарион на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини. Ако пациент вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране приема на жълт

кантион и може да се наложи дозата ефавиренц да бъде коригирана. Индуцираният ефект на жълтия кантион може да се запази най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействията между ефавиренц и протеазните инхибитори, антиретровирусните средства различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти са описани в Таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна като “↔”, а веднъж на 8 или 12 часа като “q8h” или “q12h”). Ако са определени, 90 % или 95 % доверителните интервали са дадени в скоби. Проучванията са със здрави участници, освен ако е посочено друго.

Таблица 2: Взаимодействия между ефавиренц и други лекарствени продукти при възрастни

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ		
НПВ-антивирусни средства		
Протеазни инхибитори (ПИ)		
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/100 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9 до ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 до ↓ 51)	Едновременното прилагане на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно прилагане на атазанавир и ННИОТ, може да се обмисли повишение на дозата както на атазанавир, така и на ритонавир съответно на 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц, при внимателно клинично наблюдение.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/200 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔** (↓ 10 до ↑ 26) C _{max} : ↔** (↓ 5 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно вечер, без ефавиренц. Това понижение в C _{min} на атазанавир може да повлияе негативно върху ефикасността на атазанавир. ** въз основа на сравнение на исторически данни	Едновременното прилагане на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно прилагане на атазанавир и ННИОТ, може да се обмисли повишение на дозата както на атазанавир, така и на ритонавир съответно на 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц, при внимателно клинично наблюдение.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
<p>Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg два пъти дневно*/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)</p> <p>*по-ниски от препоръчителните дози, подобни находки се очакват с препоръчителните дози.</p>	<p>Дарунавир: AUC : ↓ 13 % C_{min} : ↓ 31 % C_{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 индукция)</p> <p>Ефавиренц: AUC : ↑ 21 % C_{min} : ↑ 17 % C_{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 потискане)</p>	<p>Ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимални стойности на C_{min} на дарунавир. Ако ефавиренц се приема в комбинация с дарунавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир 600/100 mg трябва да се използва в режим два пъти дневно. Тази комбинация трябва да бъде прилагана с внимание.</p> <p>Вижте също реда за ритонавир по-долу.</p>
<p>Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)</p>	<p>Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти. Вижте също реда ритонавир по-долу.</p>
<p>Фозампренавир/Нелфинавир/Ефавиренц</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на нито един от тези лекарствени продукти.</p>
<p>Фозампренавир/Саквинавир/Ефавиренц</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	<p>Не се препоръчва, тъй като експозицията на двата ПИ се очаква да се понижи значимо.</p>
<p>Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg еднократно дневно)</p>	<p>Индинавир: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 до ↓ 47) C_{min} : ↓ 40 % Подобно намаление на експозицията на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg дневно. (CYP3A4 индукция)</p> <p>Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.</p>	<p>Независимо от това, че клиничната значимост на понижените концентрации на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид, когато се избира схема съдържаща едновременно ефавиренц и индинавир.</p> <p>Не се налага корекция на дозата ефавиренц, когато се прилага с индинавир или индинавир/</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Индинавир/Ритонавир/Ефавиренц (800 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 до ↓ 32) ^б C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 до ↓ 26) ^б C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 до ↓ 59) ^б Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие Средната геометрична C _{min} за индинавир (0,33 mg/l), когато се прилага с ритонавир и ефавиренц е по-висока от историческите данни за средна C _{min} (0,15 mg/l), когато индинавир се прилага самостоятелно в доза 800 mg q8h. При инфектирани с HIV-1 пациенти (n = 6), фармакокинетиката на индинавир и ефавиренц общо взето е сравнима с наблюдаваната при данни от неинфектирани доброволци.	ритонавир. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц Лопинавир/ритонавир таблетки/Ефавиренц	Значително намаление на експозицията на лопинавир.	Трябва да се има предвид увеличаване на дозите лопинавир/ритонавир мека капсула или перорален разтвор с 33 % (4 капсули/~6,5 ml два пъти дневно вместо 3 капсули/5 ml два пъти дневно), когато се прилагат с ефавиренц. Това трябва да става с повишено внимание, тъй като подобна корекция на дозата може да се окаже недостатъчна при някои пациенти. Дозата лопинавир/ритонавир таблетки трябва да се увеличи до
(400/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Лопинавир концентрации: ↓ 30-40 %	500/125 mg два пъти дневно, когато се прилагат с ефавиренц 600 mg еднократно дневно. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
(500/125 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц	Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Нелфинавир/Ефавиренц (750 mg q8h/600 mg еднократно дневно)	Нелфинавир: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 до ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 33) Комбинацията общо взето се понася добре.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	<p>Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C_{max}: ↔ Сутрешна C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86)^b Вечерна C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50)^b</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46)^b (инхибиране на CYP-медиран окислителен метаболизъм)</p> <p>Когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появяват се замаяване, гадене, парестезия и повишени чернодробни ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).</p>	Когато се използва ефавиренц с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване на честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, поради възможното фармакодинамично взаимодействие.
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се направи препоръка за дозиране. Вижте също реда за ритонавир по-долу. Използването на ефавиренц в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва
CCR5 антагонист		
Маравирук/Ефавиренц (100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	<p>Маравирук: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C_{min}: ↓ 51 % (↓ 37 до ↓ 62) Концентрацията на Ефавиренц не е измерена, не се очаква ефект.</p>	Направете справка с КХП на продукти, съдържащи маравирук.
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg единична доза/-)	<p>Ралтегравир AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 36 % (UGT1A1 индукция)</p>	Не се налага корекция на дозата ралтегравир.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между ефавиренц и НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като НИОТ се метаболизират по път различен от този на ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Тъй като прилагането на два ННИОТ не е доказало предимство по отношение ефикасност и безопасност, едновременното приложение на ефавиренц и друг ННИОТ не се препоръчва.
Хепатит С антивирусни средства		
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg 3 пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A индукция – ефект върху боцепревир) *0-8 часа Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %	При едновременно приложение с ефавиренц, най-ниската плазмена концентрация на боцепревир се понижава. Клиничната значимост на това наблюдавано понижаване на най-ниската концентрация на боцепревир не е оценена директно.
Телапревир/Ефавиренц (1 125 mg q8h/600 mg веднъж дневно)	Телапревир (съотнесен към 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 до ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 до ↓ 34)% Ефавиренц: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 до ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 до ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 до ↓ 19)% (CYP3A индукция от ефавиренц)	При едновременно приложение на ефавиренц и теллапревир да се използва 1 125 mg теллапревир на 8 часа.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C_{max}, C_{min} с доверителни интервали, ако са налични^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
<p>Симепревир/Ефавиренц (150 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Симепревир: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 до ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %</p> <p>(CYP3A4 индукция от ефавиренц)</p>	<p>Съпътстващото приложение на симепревир с ефавиренц води до значително понижаване на плазмените концентрации на симепревир поради CYP3A индукция от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на симепревир. Не се препоръчва едновременното приложение на симепревир и ефавиренц.</p>
<p>Елбасвир/гразопревир</p>	<p>Елбасвир: AUC: ↓54% C_{max}: ↓45%</p> <p>Гразопревир: AUC: ↓83% C_{max}: ↓87%</p>	<p>Съпътстващото приложение на STOCRIN с елбасвир/гразопревир е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуциране на CYP3A4 или P-gp (за допълнителна информация направете справка с Кратката характеристика на продукта на елбасвир/гразопревир).</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Софосбувир/велпатасвир софосбувир/велпатасвир /Воксилапревир	Софосбувир: C _{max} ↑38% Велпатасвир AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Очаквано: ↓Воксилапревир	Установено е, че едновременното приложение на ефавиренц /емтрицитабин/тенофовир дизопроксил със софосбувир /велпатасвир значимо понижава плазмените концентрации на велпатасвир поради индуциране на CYP3A от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на велпатасвир. Въпреки че не е проучвано, подобно понижение на експозицията на воксилапревир е очаквано. Едновременното приложение на STOCRIN със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (за допълнителна информация направете справка с Кратката характеристика на продукта на софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир).
Антибиотици		
Азитромицин/Ефавиренц (600 mg единична доза/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg q12h/400 mg еднократно дневно)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) Обрив се развива при 46 % от неинфектирани доброволци получили ефавиренц и кларитромицин.	Клиничната значимост на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известна. Може да се обмисли прилагането на алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Други макролидни антибиотици (напр. еритромицин)/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Антимикобактериални средства		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да се увеличи с 50 % при приложение с ефавиренц. Да се обърди удвояване на дозата рифабутин в схеми, при които рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с ефавиренц. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2).
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато се взема с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, увеличаването на дневната доза ефавиренц до 800 mg може да осигури експозиция подобна на дневна доза 600 mg, при приемане без рифампицин. Клиничният ефект на това увеличаване на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на дозата рифампицин, включително 600 mg.
Противогъбични средства		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg q12h/600 mg еднократно дневно)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (понижение в концентрациите на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: Няма клинично значима фармакокинетична промяна.	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Позаконазол/Ефавиренц --/400 mg еднократно дневно	Позаконазол: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G индукция)	Съпътстващото приложение на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава риска.
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg два пъти дневно/400 mg еднократно дневно) Вориконазол/Ефавиренц (400 mg два пъти дневно/300 mg еднократно дневно)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Вориконазол: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 до ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 до ↑ 53) * Ефавиренц: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 до ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *в сравнение с 200 mg два пъти дневно самостоятелно ** в сравнение с 600 mg еднократно дневно самостоятелно (конкурентно инхибиране на окислителния метаболизъм)	Когато ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да бъде увеличена на 400 mg два пъти дневно, а дозата ефавиренц трябва да бъде намалена с 50 %, т.е. на 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови началната доза ефавиренц.
Флуконазол/Ефавиренц (200 mg еднократно дневно/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
Кетоконазол и други имидазолови противогъбични	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.
Антималарийни средства		
Артемедер/лумефантрин/ Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози, всяка от по 4 таблетки за 3 дни/600 mg веднъж дневно)	Артемедер: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Дихидроартемизинин: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Лумефантрин: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Изисква се повишено внимание при едновременно приложение на ефавиренц и артемедер/лумефантрин таблетки, тъй като понижените концентрации на артемедер, дихидроартемизинин или лумефантрин може да доведат до понижаване на антималарийната ефикасност.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg веднъж дневно)	Атоваквон: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 до ↓ 61) Прогванил: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 до ↓ 65) C _{max} : ↔	Съпътстващото приложение на атоваквон/прогванил с ефавиренц трябва да се избягва.
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
Алуминиев хидроксид-магнезиев хидроксид-симетикон антиацид/Ефавиренц (30 ml единична доза/400 mg единична доза) Фамотидин/Ефавиренц (40 mg единична доза/400 mg единична доза)	Както алуминиев/магнезиев хидроксид антиацидите, така и фамотидин не променят абсорбцията на ефавиренц.	Едновременното приложение на ефавиренц с лекарствени продукти, които променят стомашното рН не се очаква да повлияе върху абсорбцията на ефавиренц.
СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ СЪСТОЯНИЯ		
Лоразепам/Ефавиренц (2 mg единична доза/600 mg еднократно дневно)	Лоразепам: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 до ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 до ↑ 32) Тези промени не са отчетени като клинично значими.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Възможно е ефавиренц да повиши или понижи плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол.	Може да е необходима корекция на дозата варфарин или аценокумарол.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижени концентрации на карбамазепин: СУР3А4 индукция; понижени концентрации на ефавиренц: СУР3А4 и СУР2В6 индукция) В стационарно състояние AUC, C _{max} и C _{min} на активния епоксид метаболит на карбамазепин остават непроменени. Едновременното прилагане на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.	Не може да се направи препоръка за корекция на дозата. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва периодично да се проследяват.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими	Взаимодействието не е проучено. Съществува възможност за понижаване или повишаване на плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими, когато се прилагат едновременно с ефавиренц.	Когато ефавиренц се прилага едновременно с антиконвулсанти, които са субстрат на CYP450 изоензими, трябва да се провежда редовно проследяване нивата на антиконвулсанта.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липса на ефект върху фармакокинетиката на валпроевата киселина.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат проследявани за контрол на гърчовете.
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вигабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Увеличаването на дозата сертралин трябва да бъде водено от клиничния отговор. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Тъй като флуоксетин има сходен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиторен ефект, подобна липса на взаимодействие може да се очаква за флуоксетин.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg единична доза (с удължено освобождаване)/600 mg веднъж дневно]	Бупропион: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 47) хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Увеличаването на дозата бупропион трябва да бъде водено от клиничния отговор, но не трябва да се превишава максималната препоръчителна доза бупропион. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
АНТИХИСТАМИНИ		
Цетиризин/Ефавиренц (10 mg единична доза/600 mg еднократно дневно)	Цетиризин: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 до ↓ 30) Тези промени не се считат за клинично значими. Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.	Корекцията на дозата дилтиазем трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта дилтиазем). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието не е проучено. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциал за понижаване на плазмените концентрации на блокера на калциевите канали.	Корекцията на дозата на блокери на калциевите канали трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта за съответния блокери на калциевите канали).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
HMG Co-A редуктазен инхибитор		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51) Обща активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата аторвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта аторвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Правастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата правастатин (прочетете кратката характеристика на продукта правастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Обща активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция) Едновременното прилагане на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите за AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата симвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта симвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Розувастатин се отделя непроменен, предимно с фекалиите, затова не се очаква взаимодействие с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата на единия или другия лекарствен продукт.
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		

<p>Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)</p>	<p>Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C_{max}, C_{min} с доверителни интервали, ако са налични^a (механизъм)</p>	<p>Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц</p>
<p>Перорално: Етинилестрадиол+ Норгестимат /Ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)</p>	<p>Етинилестрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 до ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 до ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 до ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 до ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.</p>	<p>Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормонални контрацептиви (вж. точка 4.6).</p>
<p>Инжекция: Депо-медроксипрогестеронов ацетат (DMPA)/Ефавиренц (150 mg i.m. единична доза DMPA)</p>	<p>При 3-месечно проучване на лекарствени взаимодействия, не са открити значими различия във фармакокинетични параметри на МРА при участниците в проучването, получаващи ефавиренц –съдържаща антиретровирусна терапия и участниците които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са получени и от други изследователи, въпреки че, плазмените нива на МРА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания нивата на прогестерон в плазмата при участниците получаващи ефавиренц и DMPA са останали ниски, съответно с потискане на овулацията.</p>	<p>Тъй като наличната информация е ограничена, трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви(вж. точка 4.6).</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц	Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има редки постмаркетингови съобщения за неуспешна контрацепция с етоногестрел при пациенти с експозиция на ефавиренц.	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори метаболизирани чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Взаимодействията не са проучени. Може да се очаква намалена експозиция на имуносупресорите (CYP3A4 индукция). Тези имуносупресори не се очаква да повлияят експозицията на ефавиренц.	Може да се наложи корекция на дозата на имуносупресора. Препоръчва се внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за период не по-малък от 2 седмици (до постигане на стабилни концентрации), когато се започва или прекратява лечение с ефавиренц.
ОПИОИДИ		
Метадон/Ефавиренц (стабилно поддържане, 35-100 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) При проучване на инфектирани с HIV венозни наркомани, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижени плазмени нива на метадон и прояви на опиятна абстиненция. Дозата метадон е увеличена средно с 22 % за да се облекчат симптомите на отнемане.	Съпътстващото приложение с ефавиренц трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.3).
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50 % Норбупренорфин: AUC: ↓ 71 % Ефавиренц: Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	Независимо от намаляването на експозицията на бупренорфин, няма пациенти проявяващи симптоми на отнемане. При едновременно приложение може да не се наложи корекция на дозата бупренорфин или ефавиренц.

^a 90 % доверителни интервали, ако не е посочено друго.

^b 95 % доверителни интервали.

Други взаимодействия: ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Съобщавани са фалшиво позитивни резултати от уринен канабиноиден тест при някои скрининг тестове при неинфектирани и инфектирани с HIV участници, приемащи ефавиренц. В такива случаи се препоръчва потвърждаващ тест с по-специфичен метод като газова хроматография с масспектрометрия (GC/MS).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Винаги трябва да се използва бариерен метод заедно с други средства за контрацепция (например перорални или друг вид хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц се препоръчва използване на адекватни контрацептивни методи 12 седмици след прекратяване на лечението с ефавиренц.

Бременност

Ефавиренц не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на пациента изисква такова лечение. Жени с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да се започне лечение с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития с употребата на ефавиренц не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

Наблюдавани са малформации при фетуси на маймуни, лекувани с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Кърмене

Установено е, че ефавиренц се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц при новородени/кърмачета. Рискът за кърмачетата не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ефавиренц. Препоръчва се инфектираните с HIV майки да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Ефектът на ефавиренц върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове е оценен при дози, при които се постига системна експозиция към лекарството еквивалентна или по-ниска от тази, постигната при хора, получавали препоръчителната доза ефавиренц. При тези проучвания ефавиренц не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжките или женските плъхове (доза до 100 mg/kg/два пъти дневно) и не повлиява спермата или потомствата на лекуваните мъжки плъхове (доза до 200 mg/два пъти дневно). Репродуктивните характеристики на потомството, родено от женски плъхове, на които е даван ефавиренц, не са засегнати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е ефавиренц да предизвика замайване, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да се разясни, че ако получат някое от тези оплаквания, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Ефавиренц е проучен при над 9 000 пациенти. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при една група от 1 008 възрастни пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg дневно в съчетание с ПИ и/или НИОТ по време на контролирани клинични проучвания, най-малко средно-тежко до тежко изразени при не по-малко от 5 % от пациентите, са обриви (11,6 %), замайване (8,5 %), гадене (8,0 %), главоболие (5,7 %) и умора (5,5 %). Най-проявените нежелани лекарствени реакции при приложението на ефавиренц са обривите и неврологичните симптоми (вж. точка 4.4). Неврологичните симптоми обикновено се проявяват скоро след началото на лечението и в повечето случаи отшумяват след първите 2-4 седмици. Тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, психични нежелани реакции, включително тежка депресия, смърт чрез самоубийство и наподобяващо психоза поведение, и припадъци са съобщени при пациенти, лекувани с ефавиренц.

Проследеният в дългосрочен план профил на безопасност на лечебните схеми, включващи ефавиренц е оценен в контролирано клинично изпитване (006), в което пациентите са приемали ефавиренц + зидовудин + ламивудин (n = 412, средна продължителност 180 седмици), ефавиренц + индинавир (n = 415, средна продължителност 102 седмици), или индинавир + зидовудин + ламивудин (n = 401, средна продължителност 76 седмици). Продължителната употреба на ефавиренц в тези проучвания не е свързана с нови данни касаещи безопасността.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са описани нежелани лекарствени реакции с умерена или по-голяма тежест, с най-малко вероятна връзка със схемата на лечение (на база на оценката на изследователя), съобщени при клинични изпитвания с ефавиренц, прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1 008). Освен това, в курсив са изброени нежеланите реакции след пускане на пазара, свързани с ефавиренц-съдържащи антиретровирусни схеми на лечение. Честотата е дефинирана на базата на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), или много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на имунната система	
нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
чести	хипертриглицеридемия*
нечести	хиперхолестеролемия*
Психични нарушения	
чести	патологични сънища, тревожност, депресия, безсъние*
нечести	емоционална лабилност, агресия, състояние на объркваност, еуфорично настроение, халюцинации, мания, параноя, <i>психоза</i> [‡] суицидни опити, суицидна идеация, кататония*
редки	<i>делюзия</i> ^{‡‡} , <i>невроза</i> ^{‡‡} , <i>извършено самоубийство</i> ^{‡‡} *
Нарушения на нервната система	
чести	<i>нарушение на церебеларната координация и равновесието</i> [‡] , нарушено внимание (3,6 %), замайване (8,5 %), главоболие (5,7 %), сънливост (2,0 %)*
нечести	възбуда, амнезия, атаксия, нарушена координация, гърчове, абнормно мислене, <i>тремор</i> [‡]
Нарушения на очите	
нечести	замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести	<i>шум в ушите</i> [‡] , вертиго
Съдови нарушения	
нечести	<i>зачервяване</i> [‡] ,
Стомашно-чревни нарушения	
чести	коремна болка, диария, гадене, повръщане
нечести	панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
чести	повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)* повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)* повишена гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)*
нечести	остър хепатит
редки	<i>чернодробна недостатъчност</i> ^{‡‡} *
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
много чести	обрив (11,6 %)*
чести	сърбеж
нечести	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson*
редки	<i>фотоалергичен дерматит</i> [‡]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
чести	умора

* , ‡ , ‡‡ Вижте точка *Описание на избрани нежелани реакции* за повече подробности.

Описание на избрани нежелани реакции

Информация относно постмаркетингово наблюдение

[‡] Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но честотите са определени на базата на данни от 16 клинични изпитвания (n=3 969).

^{##} Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но не са съобщени като свързани с лекарството събития за пациенти, лекувани с ефавиренц в 16 клинични изпитвания. Категорията за честотата „редки“ е определена въз основа на указанията за Кратката характеристика на продукта (КХП) (ревизия 2, септември 2009) на базата на изчислена горна граница за 95 % доверителен интервал за 0 събития на дадения брой пациенти, лекувани с ефавиренц в тези клинични изпитвания (n=3 969).

Обрив

В клинични проучвания 26 % от пациентите, лекувани с ефавиренц 600 mg, са получили обрив в сравнение със 17 % от лекуваните пациенти в контролните групи. Кожен обрив е бил определен като свързан с лечението с ефавиренц при 18 % от лекуваните пациенти. Тежък обрив е наблюдаван при по-малко от 1 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и 1,7 % са прекратили лечението поради обрива. Честотата на еритема мултиформе и синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %.

Обривите са обикновено леки до средно-тежки, макулопапулозни кожни обриви, които се появяват в първите две седмици от началото на лечението с ефавиренц. При повечето от пациентите обривът отзвучава с продължаване на лечението в рамките на един месец. Ефавиренц може да се възобнови при пациенти, които са прекъснали лечението поради обрив. При възобновяване на лечението с ефавиренц се препоръчва използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди.

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ, е ограничен. Съобщените честоти на повтарящ се обрив след преминаване от лечение с невирапин към ефавиренц, главно въз основа на ретроспективни кохортни данни от публикувана литература, варира от 13 до 18 %, което е сравнимо с честотата, наблюдавана при пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Психични симптоми

Сериозни психични нежелани лекарствени реакции са докладвани при пациенти, лекувани с ефавиренц. В контролирани клинични изпитвания честотата на специфичните сериозни психични реакции е:

	Схеми, включващи ефавиренц (n=1 008)	Контролни схеми (n=635)
- тежка депресия	1,6 %	0,6 %
- суицидни намерения	0,6 %	0,3 %
- нефатални суицидни опити	0,4 %	0 %
- агресивно поведение	0,4 %	0,3 %
- параноидни реакции	0,4 %	0,3 %
- маниакални реакции	0,1 %	0 %

Пациентите с анамнеза за психични разстройства са с по-висок риск за тези сериозни психични нежелани лекарствени реакции, с честота варираща от 0,3 % за маниакални реакции до 2,0 % за тежка депресия и суицидни намерения. Съществуват постмаркетингови съобщения за смърт, свързана със самоубийство, делузии, наподобяващо психоза поведение и кататония.

Неврологични симптоми

В контролирани клинични изпитвания често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват, но не се ограничават до: замаяване, безсъние, сънливост, нарушено внимание и

патологични сънища. Умерено до тежко изразени неврологични симптоми се съобщават при 19 % (тежки 2 %) от пациентите в сравнение с 9 % (тежки 1 %) при пациенти, получаващи контролни схеми. В клинични проучвания 2 % от пациентите, лекувани с ефавиренц, прекъсват лечението си, поради такива симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват през първите един или два дни от лечението и в повечето случаи отзвучават след първите 2-4 седмици. При проучване с неинфектирани доброволци, медианата на времето на поява на характерния неврологичен симптом е 1 час след приемане на дозата и медиана на продължителността 3 часа. Неврологични симптоми може да се появяват по-често, когато ефавиренц се приема заедно с храна, което би могло да се дължи на повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Приемането преди лягане подобрява поносимостта към тези симптоми и се препоръчва през първите седмици от лечението, както и при пациенти, при които тези симптоми продължават (вж. точка 4.2). С намаляването на дозата или разделянето на дневната доза на няколко приема не е демонстрирано осигуряване на предимство.

Анализът на дългосрочните данни показва, че след 24 седмици на лечение честотата на нововъзникналите неврологични симптоми при пациентите, лекувани с ефавиренц, като цяло е сходна с тази в контролната група.

Чернодробна недостатъчност

Малък брой от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност, включително случаи при пациенти без предшестващи чернодробни заболявания или други установими рискови фактори, се характеризират с фулминантно протичане, прогресиращо в някои случаи до трансплантация или смърт.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Отклонения в лабораторните изследвания

Чернодробни ензими: повишение на АСАТ и АЛАТ повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3 % от 1 008 пациенти, лекувани с 600 mg ефавиренц (5-8 % след продължително лечение в проучване 006). Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение (5 % след продължително лечение). Повишение ГГТ повече от пет пъти над ГРГ е установено при 4 % от всички лекувани с ефавиренц 600 mg и 1,5-2 % при контролните пациенти (7 % при лекуваните с ефавиренц пациенти и 3 % при контролните пациенти след продължително лечение). Изолирано повишение на ГГТ при лекувани с ефавиренц пациенти може да се дължи на ензимна индукция. В продължителното проучване (006), 1 % от пациентите от всяка терапевтична група са прекъснали поради нарушения, засягащи хепатобилиарната система.

Амилаза: в клинично проучваната група от 1 008 пациенти е наблюдавано безсимптомно повишение на серумните нива на амилазата повече от 1,5 пъти над горната граница на нормата при 10 % от пациентите лекувани с ефавиренц и 6 % от контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишение на серумната амилаза не е известно.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции при деца като цяло показват сходство с тези при възрастни пациенти. Обрив е докладван по-често при деца (в клинично проучване, включващо 57 деца, които са приемали ефавиренц в продължение на период от 48 седмици, поява на обрив се съобщава в 46 %), като по-често е бил с по-голяма степен на тежест в сравнение с възрастните (много тежък обрив е докладван при 5,3 % от децата). Може да се обсъди профилактика с подходящи антихистамини преди започване на лечение с ефавиренц при деца. Въпреки че установяването на симптоми от страна на нервната система при малки деца е трудно, оказва се, че честотата им при деца е по-малка и като цяло са по-леко изразени. В проучване, включващо 57 деца, 3,5 % от пациентите са имали симптоми от страна на нервната система със средна степен на изява, предимно такива на замаяване. Не е имало дете с тежка симптоматика или такова, което е трябвало да бъде изключено от проучването поради симптоми от страна на нервната система. Наблюдавана е диария при шест от деветнадесет (32 %) деца на възраст от 3 до 8 години, които са приемали ефавиренц перорален разтвор в комбинация с нелфинавир (20-30 mg/ kg приеман три пъти дневно) и един или повече НИОТ.

Други специални популации

Чернодробни ензими при пациенти коинфектирани с хепатит В или С

В дългосрочните данни получени от проучване 006, 137 пациенти, лекувани по схеми, включващи ефавиренц (медиана на продължителност на терапията - 68 седмици) и 84 лекувани по контролна схема (медиана на продължителност - 56 седмици), са били серопозитивни при скрининг за хепатит В (положителни за повърхностен антиген) и/или хепатит С (положителни за хепатит С антитела). Сред коинфектираните пациенти в проучване 006, повишения на АСАТ 5 пъти по-високи от ГРГ са настъпили при 13 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и при 7 % от контролите, и повишения на АЛАТ 5 пъти по-високи от ГРГ са настъпили съответно при 20 % и 7 %. От коинфектираните пациенти 3 % от лекуваните с ефавиренц и 2 % от контролната група, са прекъснали поради чернодробни нарушения (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Някои пациенти са съобщавали по-тежки неврологични прояви след случаен прием на 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Един пациент е получил неволеви мускулни спазми.

Лечението при предозиране с ефавиренц трябва да включва общи поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на пациента. За улесняване на елиминирането на неабсорбирания ефавиренц може да се даде активен въглен. Не съществува специфичен антидот при предозиране на ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва в голяма степен с плазмените протеини, елиминирането на значими количества от него посредством хемодиализа е малко вероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба. Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. АТС код: J05AG03

Механизъм на действие

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц е неконкурентен инхибитор на HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ) и не потиска значимо HIV-2 ОТ или клетъчните ДНК-полимерази (α , β , γ или δ).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc интервала е оценен в отворено, контролирано с активно вещество и плацебо проучване, с фиксирана единична последователност в три периода, тройно кръстосано при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната стойност на C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни е 2,25 пъти над средната стойност на C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6*1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължения QTc интервал. Въз основа на връзката между концентрацията и QTc интервала, средното QTc удължаване и неговата горна граница при 90 % доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участници със CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Противовирусна активност

Необходимата концентрация за потискане на 90 до 95 % от дивите щамове или лабораторните и клинични изолати *in vitro*, резистентни на зидовудин, се движи между 0,46 и 6,8 nM за лимфобластоидни клетъчни линии, мононуклеарни клетки от периферна кръв и макрофаг/моноцитни култури.

Резистентност

Силата на действие на ефавиренц в клетъчни култури срещу варианти на вируса със субституирани аминокиселини на позиции 48, 108, 179, 181 или 236 в молекулата на обратната транскриптаза или варианти със субституирани аминокиселини на протеазата е сходна с тази срещу дивите щамове. Единичните субституции, довели до най-висока резистентност към ефавиренц в клетъчни култури, съответстват на промяната на левцин с изолевцин на позиция 100 (L100I, 17 до 22 пъти по-резистентен) и лизин с аспарагин на позиция 103 (K103N, 18 до 33 пъти по-резистентен). Повече от стократна загуба на чувствителност е наблюдавана при варианти на HIV, с експресия на K103N, както и на други субституирани аминокиселини в молекулата на обратната транскриптаза.

K103N е най-честата субституция в обратната транскриптаза при вирусни изолати от пациенти със значително възстановяване на вирусния товар по време на клиничните проучвания на ефавиренц заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90 % от пациентите с вирусологичен неуспех, получаващи ефавиренц. Наблюдавана е също субституция на позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 в молекулата на обратната транскриптаза, макар и по-рядко и често само в съчетание с K103N. Типът на субституцията на аминокиселинни остатъци в молекулата на обратната транскриптаза, свързана с резистентност към ефавиренц, не показва зависимост от другите противовирусни лекарствени продукти, използвани заедно с ефавиренц.

Кръстосана резистентност

Изследването на кръстосаната резистентност на ефавиренц, невирапин и делавирдин в клетъчни култури показва, че субституцията K103N осигурява загуба на чувствителност към трите ННИОТ. Два от три изследвани резистентни към делавирдин клинични изолата показват кръстосана резистентност към ефавиренц и са K103N положителни. Третият изолат, който е със субституция на позиция 236 в молекулата на обратната транскриптаза, не показва кръстосана резистентност с ефавиренц.

Вирусните изолати от мононуклеари от периферна кръв на пациенти включени в клиничните проучвания на ефавиренц, при които лечението е неуспешно (възстановяване на вирусния товар), са изследвани за чувствителност към ННИОТ. Тринадесет изолата, описани преди това като резистентни към ефавиренц показват резистентност и към невирапин и делавирдин. При пет от тези резистентни към ННИОТ изолати е установена субституция K103N или заместване на валин с изолевцин на позиция 108 (V108I) в молекулата на обратната транскриптаза. Три от изследваните изолати от пациенти с неуспех на лечението с ефавиренц, са останали чувствителни към ефавиренц в клетъчна култура, а също и чувствителни и към невирапин и делавирдин.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е нисък поради различните таргетни ензими. Рискът от кръстосана резистентност между ефавиренц и НИОТ е нисък поради различните места на свързване върху прицелния ензим и различния механизъм на действие.

Клинична ефикасност

Ефавиренц не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/ mm^3 , или след терапевтичен режим, включващ ПИ или ННИОТ. Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи диданозин или залцитабин, е ограничен.

Две контролирани клинични проучвания (006 и АСТГ 364) с продължителност приблизително една година с ефавиренц в комбинация с НИОТ и/или ПИ показват редуция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишение на CD4 лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с НИОТ пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с НИОТ пациенти за период от 24 седмици. При тези проучвания ефавиренц е прилаган в доза 600 mg еднократно дневно; дозата индинавир е била 1 000 mg на всеки 8 часа, когато е използван в комбинация с ефавиренц, и 800 mg на 8 часа, когато е даван без ефавиренц. Дозата нелфинавир е по 750 mg три пъти дневно. При всички изследвания са използвани НИОТ в стандартни дози на 12 часа.

Проучване 006, рандомизирано, отворено клинично изпитване, сравнява ефавиренц + зидовудин + ламивудин или ефавиренц +индинавир с индинавир + зидовудин + ламивудин при 1 266 пациенти, за които изискване още в началото на проучването е да не са приемали ефавиренц, ламивудин, ННИОТ и ПИ. Средния начален брой на CD4 клетките е 341 клетки/ mm^3 и средното начално ниво на HIV-РНК е 60 250 копия/ml. Резултатите за ефикасността от клиничното проучване 006 на базата на 614 пациенти, които са включени за най-малко 48 седмици, са показани в Таблица 3. При анализа на степента на отговор (незавършили се равнява на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите, които приключват с участието си в проучването по някаква причина рано или при които липсва измерване на HIV-РНК, което да е предшествано, или последвано от измерване на стойности над границата за количествена оценка, се приема, че имат HIV-РНК над 50 или над 400 копия/ml по време на пропуснатите времеви точки.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 006

	n	Честота на отговорили (NC=F ^a) Плазмена HIV РНК		Средна промяна прямо изходния брой CD4 клетки клетки/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 копия/ml (95 % C.I. ^b)	< 50 копия/ml (95 % C.I. ^b)	
Схеми на лечение ^d		48 седмици	48 седмици	48 седмици
EFV+ZDV+3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV+IDV	206	54 (47 %, 61 %)	48 (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV+ZDV+3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40% (34 %, 47 %)	153 (12,3)

^a NC = F, незавършил = неуспешно лечение.

^b C.I., доверителен интервал.

^c S.E.M., стандартна грешка на средната стойност.

^d EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир.

Дългосрочните резултати на 168 седмица при клиничното проучване 006 (160 пациенти са завършили проучването при лечение с EFV + IDV, 196 пациенти с EFV + ZDV + 3TC и 127 съответно с IDV + ZDV + 3TC), показват стабилност на отговора от гледна точка на съотношенията на пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml, HIV РНК < 50 копия/ml и от гледна точка на средната промяна от първоначалния брой на CD4 клетките.

Резултатите за ефикасност от проучванията АСТГ 364 и 020 са посочени в Таблица 4. Проучването АСТГ 364 обхваща 196 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или ННИОТ. Проучването 020 обхваща 327 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или с ННИОТ. На лекуващите е позволено да променят режима на НИОТ на пациентите си при включването в изследването. Нивата на отговор са най-високи при пациентите с промяна в НИОТ.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучвания АСТГ 364 и 020

Проучване номер/ Схеми на лечение ^b	n	Честота на отговорили (NC=F ^a) Плазмена HIV РНК				Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	клетки/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Проучване АСТГ 364 48 седмици		< 500 копия/ml		< 50 копия/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Проучване 020 24 седмици		< 400 копия/ml		< 50 копия/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC = F, незавършили = неуспешно лечение.

^b EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир; NRTI, нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза; NFV, нелфинавир.

^c C.I., доверителен интервал за частта от пациентите в отговора.

^d S.E.M., стандартна грешка за средната стойност.

---, не е извършено.

Педиатрична популация: АСТГ 382 е неконтролирано проучване, което още продължава. То обхваща 57 деца, лекувани с НИОТ, (3 -16 години), и цели да се изследват фармакокинетиката, противовирусната активност и безопасността на ефавиренц в комбинация с нелфинавир (20-30 mg/kg даван три пъти дневно) и един или повече нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Началната доза ефавиренц е еквивалентна на 600 mg еднократно дневно (съобразена с изчислената телесна площ, базирана на телесното тегло). Честотата на отговора, оценен въз основа на анализа NC=F на процента на пациентите, при които е достигната плазмена HIV-РНК < 400 копия/ml след 48-седмично лечение, е 60 % (95 %, C.I. 47, 72), и 53 % (C.I. 40, 66) въз основа на процента пациенти с плазмена HIV-РНК < 50 копия/ml. Средният брой на CD4 лимфоцитите е нараснал съответно с $63 \pm 34,5$ клетки/mm³ в сравнение с изходните нива. Стабилността на този отговор е като наблюдаваната при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При неинфектирани доброволци пикови плазмени нива от 1,6 - 9,1 μ M се постигат 5 часа след единична перорална доза от 100 до 1 600 mg. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата нарастват доза-зависимо при дози до 1 600 mg. Нарастването е непропорционално, което показва по-ниска абсорбция при по-високи дози. Времето за постигане на максимална плазмена концентрация (3 - 5 часа) не се променя след многократен прием и стационарните плазмени нива се постигат след 6 – 7 дни.

При инфектирани с HIV лица при стационарно състояние средната C_{max} , средната C_{min} , средната AUC показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg еднократно дневно, C_{max} в стационарно състояние е $12,9 \pm 3,7$ μ M (29 %) [средно \pm стандартно отклонение (% C.V.)], C_{min} в стационарно състояние е $5,6 \pm 3,2$ μ M (57 %), а площта под кривата AUC е 184 ± 73 μ M.h (40 %).

При неинфектирани възрастни доброволци средната C_{min} и средната AUC на единична доза от 240 mg ефавиренц перорален разтвор е съответно 78 % и 97 % от стойностите измерени тогава, когато ефавиренц е прилаган като 200 mg твърди капсули.

Ефект на храната

AUC и C_{max} на единична доза от 240 mg ефавиренц перорален разтвор при неинфектирани възрастни доброволци се повишават съответно с 30 % и 43 %, когато се прилага с богата на мазнини храна, в сравнение с приложение на гладно.

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,5 - 99,75 %), най-значимо с албумина. При заразени с HIV-1 пациенти (n = 9), лекувани с ефавиренц 200 до 600 mg еднократно дневно в продължение поне на един месец, концентрацията в ликвора се е движила между 0,26 и 1,19 % (средно 0,69 %) от съответната плазмена концентрация. Това е приблизително три пъти повече от несвързаната с белтък (свободна) фракция на ефавиренц в плазмата.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с микрозоми от човешки хепатоцити сочат, че ефавиренц се метаболизира основно по пътя на системата цитохром P450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране. Тези метаболити са на практика неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че основните изоензими, ангажирани в обмяната на ефавиренц, са CYP3A4 и CYP2B6 и че той инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. При *in vitro* изследванията ефавиренц не инхибира CYP2E1, а инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации значително по-високи от тези при клинична употреба.

Експозицията на ефавиренц в плазмата може да се увеличи при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на изоензима CYP2B6. Клиничните последици на такава асоциация не са известни, но не може да бъде изключена възможността за увеличена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани събития.

Установено е, че ефавиренц е индуктор на CYP3A4 и CYP2B6 като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм, което може да бъде от клинично значение при някои пациенти. Десетдневно приложение на многократни дози от 200-400 mg дневно при неинфектирани доброволци е довело до кумулиране по-ниско от очакваното (с 22 – 42 % по-ниско) и до по-кратък терминален полуживот в сравнение с прилагане на единична доза (вижте по-долу). Установено е също, че ефавиренц индуцира UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (UGT1A1 субстрат) са намалени в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 2). Независимо че *in vitro* данните предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения, както за повишени, така и за понижени експозиции на субстратите на тези ензими, когато са прилагани едновременно с ефавиренц *in vivo*. Сумарният ефект от едновременното прилагане не е ясен.

Елиминиране

Ефавиренц има сравнително по-дълъг терминален плазмен полуживот от най-малко 52 часа след единична доза и 40 – 55 часа след многократни дози. Приблизително 14 – 34 % от маркираната с радионуклид доза се излъчва с урината като по-малко от 1 % от общата доза се открива в урината като непроменен ефавиренц.

Чернодробно увреждане

В проучване с единична доза, полуживотът се е удвоил при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh), което показва възможност за много по-голяма степен на кумулиране. Проучване с многократна доза показва, че няма значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас A по Child-Pugh) в сравнение с контроли. Няма достатъчно данни, за да се определи дали средно-

тежкото или тежко чернодробно увреждане (Клас В или С по Child-Pugh) повлиява фармакокинетиката на ефавиренц.

Пол, раса, старческа възраст

Макар че има ограничени данни, които предполагат, че жени, както и пациентите от Азия и Тихоокеанските острови може да имат по-висока експозиция към ефавиренц, те не са показали по-малка поносимост спрямо ефавиренц. Фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст не са правени.

Педиатрична популация

При 49 педиатрични пациенти са прилагани твърди капсули в доза, еквивалентна на 600 mg ефавиренц еднократно дневно (изчислена според площта на тялото въз основа на телесното тегло). Фармакокинетиката на ефавиренц при деца е сходна с тази при възрастни. C_{max} в стационарно състояние е 14,1 μM , C_{min} в стационарно състояние е 5,6 μM и площта под кривата (AUC) е 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. При 17 педиатрични пациенти, получили изследвания перорален разтвор в лекарствена форма, подобна на предлаганата на пазара, в доза изчислена според площта на тялото въз основа на телесното тегло, за да е еквивалентна на дозата от 600 mg при възрастни, C_{max} в стационарно състояние е 11,8 μM , C_{min} в стационарно състояние е 5.2 μM и площта под кривата (AUC) е 188 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. В извадка от 6 деца на възраст от 3 до 5 години, които са приемали лекарството, съгласно предписания режим на прием, средната площ под кривата (AUC) е 147 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, което е 23 % по-ниско от очакваното. Затова, препоръчителните дозировки, представени в Таблица 1, съдържат по-висока доза ефавиренц перорален разтвор за тези по-малки деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните тестове за генотоксичност ефавиренц не е показал мутагенни или кластогенни свойства.

Ефавиренц предизвиква фетална резорбция при плъхове. Малформации са наблюдавани при 3 от 20 фетуса/новородени на лекувани с ефавиренц маймуни циномоглус, като даваната доза ефавиренц е довела до плазмено ниво, сходно с това при хора. При един от фетусите е наблюдавана аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика, при друг - микрофтальмия, при трети - цепка на небцето. При фетусите на плъхове и зайци, третирани с ефавиренц, не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномоглус, третирани с дози ефавиренц в продължение на ≥ 1 година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчителната доза. Билиарната хиперплазия е регресирала след края на приема на лекарствения продукт. Билиарна фиброза е наблюдавана при плъхове. Епизодични конвулсии са наблюдавани при някои маймуни, при които в продължение на ≥ 1 година е прилаган ефавиренц в дози, осигуряващи плазмени AUC стойности 4 до 13 пъти по-високи от тези при хора, лекувани с препоръчителната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Проучвания за карциногенност са показали увеличена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Не са известни механизмите за образуване на туморите, както и потенциалната им значимост при хора.

Проучванията за карциногенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са били отрицателни. Докато карциногенният потенциал при хора е неизвестен, тези данни предполагат, че клиничната полза от ефавиренц надхвърля потенциалния риск от карциногенност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Средно-верижни триглицериди
Бензоена киселина (E210)
Аромат на ягода/мента

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След първото отваряне: 1 месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка, съдържащи 180 ml перорален разтвор. В опаковката има и перорална спринцовка с адаптор за бутилката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/005 - бутилка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 май 1999 г.
Дата на последно подновяване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 600 mg филмирани таблетки
STOCRIN 50 mg филмирани таблетки
STOCRIN 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

STOCRIN 600 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (efavirenz).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 249,6 mg лактоза (като монохидрат).

STOCRIN 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ефавиренц (efavirenz).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 20,8 mg лактоза (като монохидрат).

STOCRIN 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg ефавиренц (efavirenz).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 83,2 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

STOCRIN 600 mg филмирани таблетки

Тъмножълти, капсуловидни, вдлъбнати странично, с отпечатан върху тях от едната страна текст "225".

STOCRIN 50 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, с отпечатан върху тях от едната страна текст "113".

STOCRIN 200 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, с отпечатан върху тях от едната страна текст "223".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

STOCRIN е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 и повече години, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1).

STOCRIN не е адекватно проучван при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³ или след неуспешно лечение със схема, включваща протеазен инхибитор (ПИ). Въпреки че не е доказано наличие на кръстосана резистентност на ефавиренц с ПИ, наличните до момента данни за ефикасността на комбинирана терапия, включваща ПИ след неефективна терапевтична схема, включваща STOCRIN, не са достатъчни.

За обобщени клинични и фармакодинамични данни вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Ефавиренц трябва да бъде даван в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.5).

За да се подобри поносимостта на нежеланите реакции от страна на нервната система, се препоръчва вземане на лекарството преди сън (вж. точка 4.8).

Възрастни

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) със или без ПИ (вж. точка 4.5) е 600 mg перорално еднократно дневно.

Корекция на дозата

Ако ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да се увеличи до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц трябва да се намали с 50 %, т.е. до 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре е необходимо да се премине към първоначалната доза ефавиренц (вж. точка 4.5).

Ако ефавиренц се прилага едновременно с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, може да се обмисли увеличаване на дозата ефавиренц до 800 mg/дневно (вж. точка 4.5).

Деца и юноши (от 3 до 17 години)

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с ПИ и/или НИОТ при пациенти на възраст между 3 и 17 години е представена в Таблица 1. Ефавиренц таблетки трябва да се дават само на деца, които със сигурност могат да поглъщат таблетки.

Таблица 1

Педиатрична доза, прилагана еднократно дневно*

Телесно тегло (kg)	Доза ефавиренц (mg)
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400
≥ 40	600

* Налични са филмирани таблетки ефавиренц 50 mg, 200 mg и 600 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, поради което влиянието на бъбречното увреждане от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко чернодробно заболяване биха могли да се лекуват с нормално препоръчаната за тях доза ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено симптоми от страна на нервната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Препоръчително е Stocrin да се приема на гладно. Повишените концентрации на ефавиренц, наблюдавани след приложение на Stocrin с храна може да доведат до повишаване на честотата на нежеланите реакции (вж точки 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Едновременно прилагане с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като ефавиренц се конкурира с тях за CYP3A4 и може да потисне метаболизма им и да създаде опасност от сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции [например сърдечни аритмии, трайно седирание или потискане на дишането] (вж. точка 4.5).

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмените концентрации и понижаване на клиничните ефекти на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Пациенти с:

- фамилна анамнеза за везапна смърт или вродено удължаване на QTc интервала на електрокардиограмите, или с всяко друго заболяване, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия with или със застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена фракция на изтласкване на лявата камера.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагнезиемия.

Пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (проаритмични средства).

Тези лекарства включват:

- антиаритмични лекарства от клас IA и III,
- невролептици и антидепресанти,
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства,
- някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- някои антималярийни средства,
- метадон.

Едновременно прилагане с елбасвир/гразопревир поради очакваните значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир (вж. точка 4.5). Този ефект се дължи на индуциране на СУР3А4 или Р-гликопротеин (Р-gp) от ефавиренц и се очаква да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефавиренц не трябва да се използва като монотерапия за лечение на HIV, нито да се добавя като единствено средство към неефективна терапевтична схема. Когато ефавиренц се приема като монотерапия, бързо се появява резистентен вирус. При избора на нови антиретровирусни средства, които да се използват заедно с ефавиренц, трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на ефавиренц с таблетка от комбинация с фиксирани дози, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, не се препоръчва, освен ако не е необходимо за коригиране на дозата (например с рифампицин).

Съпътстващо приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

При съпътстващо предписване на други лекарства заедно с ефавиренц, лекарите трябва да се съобразяват със съответната кратка характеристика на продукта.

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Ако някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Антиретровирусните лекарствени продукти трябва да се възобновят при отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинната монотерапия и последователното въвеждане на антиретровирусните средства не е препоръчително поради повишения риск от селекция на резистентни вируси.

Обрив

По време на клинични проучвания с ефавиренц има описани случаи на леко до средно тежки кожни обриви, които обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Подходящи антихистамини и/или кортикостероиди могат да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежки обриви, свързани с образуване на мехури, влажна десквамация или улцерации, са наблюдавани при по-малко от 1 % пациенти, лекувани с ефавиренц. Честотата на мултиформения еритем или синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %. Лечението с ефавиренц трябва да се прекрати при пациенти, при които се развива тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет. Ако лечението с ефавиренц се спре, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с другите антиретровирусни средства, за да се избегне поява на резистентни вируси (вж. точка 4.8).

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ, е ограничен (вж. точка 4.8). Ефавиренц не се препоръчва при пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson) докато са приемали друг ННИОТ.

Психични симптоми

Докладвани са психични нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. При пациенти с предшестваща анамнеза за психични разстройства съществува повишен риск от тези сериозни психични нежелани реакции. В частност, тежка депресия е докладвана по-често

при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия. По време на постмаркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми като тежка депресия, психоза или суицидни намерения, незабавно да се консултират с лекуващия лекар за оценка на вероятността тези симптоми да са свързани с използването на ефавиренц, и ако е така, да се прецени дали рискът от продължаване на терапията надхвърля ползата от нея (вж. точка 4.8).

Неврологични симптоми

Симптоми, включващи, но без да се ограничават до изброените, замаяване, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и патологични сънища, са често докладвани нежелани реакции при пациенти, получаващи ефавиренц в доза 600 mg дневно при клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Неврологичните симптоми обикновено се появяват през първите един или два дни от началото на лечението и обикновено отзвучават след първите 2-4 седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че в случай на настъпване на тези чести симптоми, е вероятно те да се подобрят при продължаване на лечението и не предсказват последващо начало на някои от по-редките психични симптоми.

Припадъци

Наблюдавани са гърчове при пациенти, получаващи ефавиренц, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. При проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин спадат, когато карбамазепин се прилага едновременно с ефавиренц (вж. точка 4.5). Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробни събития

Няколко от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност са били при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при пациенти без предшестващи чернодробни нарушения или други рискови фактори.

Удължен QTc интервал

При употреба на ефавиренц се наблюдава удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5 и 5.1).

При едновременно приложение с лекарство с известен риск от Torsade de Pointes или когато ще се приема от пациенти с повишен риск от Torsade de Pointes, е необходимо да се обмислят алтернативи на лечението с ефавиренц.

Ефект на храната

Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се ефавиренц да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление

на ретината, предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis jirovecii* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Специални популации

Чернодробно заболяване

Ефавиренц е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане, поради недостатъчните данни за определяне на необходимостта от корекция на дозата. Поради значителния метаболизъм на ефавиренц посредством цитохром P450 и ограничения клиничен опит при пациенти с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при даването на ефавиренц на пациенти с леко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат мониторирано внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено от страна на нервната система. Трябва да се провеждат периодично лабораторни изследвания за оценка на чернодробната им функция (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на ефавиренц не са установени при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. Пациенти с предходни нарушения на чернодробната функция, включително хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторирано според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансаминази 5 или повече пъти над горна граница на нормата, трябва да се преоцени ползата от продължаване на терапията с ефавиренц спрямо потенциалния риск от значително токсично чернодробно увреждане. При такива пациенти трябва да се обмисли временно прекъсване или спиране на терапията (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва мониториране на чернодробните ензими. В случаи на съпътстваща

противовирусна терапия за хепатит В или С, моля вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, така че увреждането на бъбреците от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при тази популация се препоръчва стриктно мониториране на безопасността.

Пациенти в старческа възраст

Наблюдаваният брой на хората в старческа възраст, включени в клиничните изпитвания, не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефавиренц не е проучван при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg. Поради това ефавиренц не трябва да се дава на деца на възраст под 3 години.

Обрив е съобщен при 26 от 57 (46 %) от лекуваните с ефавиренц деца по време на 48-седмичен период, като при три от тях той е бил тежък. При децата може да се обмисли профилактика с подходящи антихистамини, преди започване на лечението с ефавиренц.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Хората с такива заболявания могат да приемат пероралния разтвор ефавиренц, който не съдържа лактоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефавиренц е индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При едновременно прилагане с ефавиренц плазмените концентрации на съединения, които са субстрати на тези ензими, могат да се понижат. *In vitro*, ефавиренц е също така и инхибитор на CYP3A4. Поради това, теоретично ефавиренц може първоначално да увеличи експозицията на CYP3A4 субстрати и е необходимо повишено внимание при CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.3). Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; обаче е наблюдавано също *in vitro* инхибиране и нетният ефект на едновременното прилагане със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да бъде увеличена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от Гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на ефавиренц. Съпътстващото приложение с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващото приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Ефавиренц е противопоказан при съпътстваща употреба на лекарства (които може да причинят удължаване на QTc интервала и Torsade de Pointes) като: антиаритмични лекарства от клас IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства, някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, някои антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Противопоказания за съпътстващо приложение

Ефавиренц не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до сериозни, животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).

Ефавиренц не трябва да се прилага с елбасвир/гразопревир поради очакваните значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуциране на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини, за които се очаква да доведат до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение на ефавиренц и жълт кантарион или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион е противопоказано. При съпътстващо прилагане с жълт кантарион, плазмените нива на ефавиренц могат да се понижат, поради индуциране от жълтия кантарион на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини. Ако пациент вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране приема на жълт кантарион и може да се наложи дозата ефавиренц да бъде коригирана. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да се запази най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействията между ефавиренц и протеазните инхибитори, антиретровирусните средства различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти са описани в Таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна като “↔”, а веднъж на 8 или 12 часа като “q8h” или “q12h”). Ако са определени, 90 % или 95 % доверителните интервали са дадени в скоби. Проучванията са със здрави участници, освен ако е посочено друго.

Таблица 2: Взаимодействия между ефавиренц и други лекарствени продукти при възрастни

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ		
HIV-антивирусни средства		
Протеазни инхибитори (ПИ)		
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/100 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9 до ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 до ↓ 51)	Едновременното прилагане на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно прилагане на атазанавир и ННИОТ, може да се
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/200 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 до ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%/** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно вечер, без ефавиренц. Това понижение в C _{min} на атазанавир може да повлияе негативно върху ефикасността на атазанавир. ** въз основата на сравнение на исторически данни	обмисли повишение на дозата както на атазанавир, така и на ритонавир съответно на 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц, при внимателно клинично наблюдение.
Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg два пъти дневно*/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно) *по-ниски от препоръчителните дози, подобни находки се очакват с препоръчителните дози.	Дарунавир: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 потискане)	Ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимални стойности на C _{min} на дарунавир. Ако ефавиренц се приема в комбинация с дарунавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир 600/100 mg трябва да се използва в режим два пъти дневно. Тази комбинация трябва да бъде прилагана с внимание. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Фозампренавир/Нелфинавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Не се налага корекция на дозата на нито един от тези лекарствени продукти.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Фозампренавир/Саквинавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Не се препоръчва, тъй като експозицията на двата ПИ се очаква да се понижи значимо.
Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 до ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Подобно намаление на експозицията на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg дневно. (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие	Независимо от това, че клиничната значимост на понижените концентрации на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид, когато се избира схема съдържаща едновременно ефавиренц и индинавир. Не се налага корекция на дозата ефавиренц, когато се прилага с индинавир или индинавир/ ритонавир.
Индинавир/Ритонавир/Ефавиренц (800 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 до ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 до ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 до ↓ 59) ^b Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие Средната геометрична C _{min} за индинавир (0,33 mg/l), когато се прилага с ритонавир и ефавиренц е по-висока от историческите данни за средна C _{min} (0,15 mg/l), когато индинавир се прилага самостоятелно в доза 800 mg q8h. При инфектирани с HIV-1 пациенти (n = 6), фармакокинетиката на индинавир и ефавиренц общо взето е сравнима с наблюдаваната при данни от неинфектирани доброволци.	Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц	Значително намаление на експозицията на лопинавир.	Трябва да се има предвид увеличаване на дозите лопинавир/ритонавир мека капсула или перорален разтвор с 33 % (4 капсули/~6,5 ml два пъти дневно вместо
Лопинавир/ритонавир таблетки/Ефавиренц (400/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Лопинавир концентрации: ↓ 30-40 %	3 капсули/5 ml два пъти дневно), когато се прилагат с ефавиренц. Това трябва да става с повишено внимание, тъй като подобна корекция

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
(500/125 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц	на дозата може да се окаже недостатъчна при някои пациенти. Дозата лопинавир/ритонавир таблетки трябва да се увеличи до 500/125 mg два пъти дневно, когато се прилагат с ефавиренц 600 mg еднократно дневно. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Нелфинавир/Ефавиренц (750 mg q8h/600 mg еднократно дневно)	Нелфинавир: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 до ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 33) Комбинацията общо взето се понася добре.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C _{max} : ↔ Сутрешна C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86) ^b Вечерна C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50) ^b Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46) ^b (инхибиране на CYP-медиран окислителен метаболизъм) Когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появяват се замаяване, гадене, парестезия и повишени чернодробни ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).	Когато се използва ефавиренц с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване на честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, поради възможното фармакодинамично взаимодействие.
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се направи препоръка за дозиране. Вижте също реда за ритонавир по-долу. Използването на ефавиренц в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
CCR5 антагонист		
Маравирук/Ефавиренц (100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Маравирук: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 51 % (↓ 37 до ↓ 62) Концентрацията на Ефавиренц не е измерена, не се очаква ефект.	Направете справка с КХП на продукти, съдържащи маравирук.
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg единична доза/-)	Ралтегравир AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{min} : ↓ 36 % (UGT1A1 индукция)	Не се налага корекция на дозата ралтегравир.
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между ефавиренц и НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като НИОТ се метаболизира по път различен от този на ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Тъй като прилагането на два ННИОТ не е доказало предимство по отношение ефикасност и безопасност, едновременното приложение на ефавиренц и друг ННИОТ не се препоръчва.
Хепатит С антивирусни средства		
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg 3 пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A индукция – ефект върху боцепревир) *0-8 часа Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %	При едновременно приложение с ефавиренц, най-ниската плазмена концентрация на боцепревир се понижава. Клиничната значимост на това наблюдавано понижаване на най-ниската концентрация на боцепревир не е оценена директно.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Телапревир/Ефавиренц (1 125 mg q8h/600 mg веднъж дневно)	Телапревир (съотнесен към 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 до ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 до ↓ 34)% Ефавиренц: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 до ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 до ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 до ↓ 19)% (CYP3A индукция от ефавиренц)	При едновременно приложение на ефавиренц и теллапревир да се използва 1 125 mg теллапревир на 8 часа.
Симепревир/Ефавиренц (150 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	Симепревир: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 до ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 % (CYP3A4 индукция от ефавиренц)	Съпътстващото приложение на симепревир с ефавиренц води до значително понижаване на плазмените концентрации на симепревир поради CYP3A индукция от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на симепревир. Не се препоръчва едновременното приложение на симепревир и ефавиренц.
Елбасвир/гразопревир	Елбасвир: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Гразопревир: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	Съпътстващото приложение на STOCRIN с елбасвир/гразопревир е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значими понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуциране на CYP3A4 или P-gp (за допълнителна информация направете справка с Кратката характеристика на продукта на елбасвир/гразопревир).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Софосбувир/велпатасвир софосбувир/велпатасвир /воксилапревир	Софосбувир: C _{max} ↑38% Велпатасвир AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Очаквано: ↓Воксилапревир	Установено е, че едновременното приложение на ефавиренц /емтрицитабин/тенофовир дизопроксил със софосбувир /велпатасвир значително понижава плазмените концентрации на велпатасвир поради индуциране на CYP3A от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на велпатасвир. Въпреки че не е проучвано, подобно понижение на експозицията на воксилапревир е очаквано. Едновременното приложение на STOCRIN със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир /воксилапревир не се препоръчва (за допълнителна информация направете справка с Кратката характеристика на продукта на софосбувир /велпатасвир и софосбувир /велпатасвир/воксилапревир).
Антибиотици		
Азитромицин/Ефавиренц (600 mg единична доза/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg q12h/400 mg еднократно дневно)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) Обрив се развива при 46 % от неинфектирани доброволци получили ефавиренц и кларитромицин.	Клиничната значимост на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известна. Може да се обмисли прилагането на алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Други макролидни антибиотици (напр. еритромицин)/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Антимикробактериални средства		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да се увеличи с 50 % при приложение с ефавиренц. Да се обсъди удвояване на дозата рифабутин в схеми, при които рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с ефавиренц. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2).
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато се взема с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg и повече, увеличаването на дневната доза ефавиренц до 800 mg може да осигури експозиция подобна на дневна доза 600 mg, при приемане без рифампицин. Клиничният ефект на това увеличаване на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на дозата рифампицин, включително 600 mg.
Противогъбични средства		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg q12h/600 mg еднократно дневно)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (понижение в концентрациите на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: Няма клинично значима фармакокинетична промяна.	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Позаконазол/Ефавиренц --/400 mg еднократно дневно	Позаконазол: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G индукция)	Съпътстващото приложение на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава риска.
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg два пъти дневно/400 mg еднократно дневно) Вориконазол/Ефавиренц (400 mg два пъти дневно/300 mg еднократно дневно)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Вориконазол: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 до ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 до ↑ 53) * Ефавиренц: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 до ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *в сравнение с 200 mg два пъти дневно самостоятелно ** в сравнение с 600 mg еднократно дневно самостоятелно (конкурентно инхибиране на окислителния метаболизъм)	Когато ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да бъде увеличена на 400 mg два пъти дневно, а дозата ефавиренц трябва да бъде намалена с 50 %, т.е. на 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови началната доза ефавиренц.
Флуконазол/Ефавиренц (200 mg еднократно дневно/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
Кетоконазол и други имидазолови противогъбични	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Антималарийни средства		
Артеметер/лумефантрин/ Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози, всяка от по 4 таблетки за 3 дни/600 mg веднъж дневно)	Артеметер: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Дихидроартемезинин: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Лумефантрин: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Изисква се повишено внимание при едновременно приложение на ефавиренц и артеметер/лумефантрин таблетки, тъй като понижените концентрации на артеметер, дихидроартемезинин или лумефантрин може да доведат до понижаване на антималарийната ефикасност.
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg веднъж дневно)	Атоваквон: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 до ↓ 61) Прогванил: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 до ↓ 65) C _{max} : ↔	Съпътстващото приложение на атоваквон/прогванил с ефавиренц трябва да се избягва.
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
Алуминиев хидроксид-магнезиев хидроксид-симетикон антиацид/Ефавиренц (30 ml единична доза/400 mg единична доза) Фамотидин/Ефавиренц (40 mg единична доза/400 mg единична доза)	Както алуминиев/магнезиев хидроксид антиацидите, така и фамотидин не променят абсорбцията на ефавиренц.	Едновременното приложение на ефавиренц с лекарствени продукти, които променят стомашното рН не се очаква да повлияе върху абсорбцията на ефавиренц.
СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ СЪСТОЯНИЯ		
Лоразепам/Ефавиренц (2 mg единична доза/600 mg еднократно дневно)	Лоразепам: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 до ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 до ↑ 32) Тези промени не са отчетени като клинично значими.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Възможно е ефавиренц да повиши или понижи плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол.	Може да е необходима корекция на дозата варфарин или аценокумарол.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижени концентрации на карбамазепин: CYP3A4 индукция; понижени концентрации на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция) В стационарно състояние AUC, C _{max} и C _{min} на активния епоксид метаболит на карбамазепин остават непроменени. Едновременното прилагане на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.	Не може да се направи препоръка за корекция на дозата. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва периодично да се проследяват.
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими	Взаимодействието не е проучено. Съществува възможност за понижаване или повишаване на плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими, когато се прилагат едновременно с ефавиренц.	Когато ефавиренц се прилага едновременно с антиконвулсанти, които са субстрат на CYP450 изоензими, трябва да се провежда редовно проследяване нивата на антиконвулсанта.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липса на ефект върху фармакокинетиката на валпроевата киселина.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат проследявани за контрол на гърчове.
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вигабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Увеличаването на дозата сертралин трябва да бъде водено от клиничния отговор. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Тъй като флуоксетин има сходен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиторен ефект, подобна липса на взаимодействие може да се очаква за флуоксетин.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg единична доза (с удължено освобождаване)/600 mg веднъж дневно]	Бупропион: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксибупропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Увеличаването на дозата бупропион трябва да бъде водено от клиничния отговор, но не трябва да се превишава максималната препоръчителна доза бупропион. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
АНТИХИСТАМИНИ		
Цетиризин/Ефавиренц (10 mg единична доза/600 mg еднократно дневно)	Цетиризин: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 до ↓ 30) Тези промени не се считат за клинично значими. Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	<p>Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75)</p> <p>Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75)</p> <p>N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция)</p> <p>Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.</p>	Корекцията на дозата дилтиазем трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта дилтиазем). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието не е проучено. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокер на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциал за понижаване на плазмените концентрации на блокера на калциевите канали.	Корекцията на дозата на блокерите на калциевите канали трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта за съответния блокер на калциевите канали).
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
HMG Co-A редуказен инхибитор		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	<p>Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26)</p> <p>2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23)</p> <p>4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51)</p> <p>Обща активност на HMG Co-A редуказни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)</p>	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата аторвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта аторвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Правастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	<p>Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)</p>	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата правастатин (прочетете кратката характеристика на продукта правастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Обща активност на HMG Co-A редуказни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция) Едновременното прилагане на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите за AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата симвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта симвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Розувастатин се отделя непроменен, предимно с фекалиите, затова не се очаква взаимодействие с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата на единия или другия лекарствен продукт.
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етинилестрадиол+ Норгестимат /Ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C_{max}, C_{min} с доверителни интервали, ако са налични^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
<p>Инжекция: Депо-медроксипрогестеронов ацетат (DMPA)/ Ефавиренц (150 mg i.m. единична доза DMPA)</p>	<p>При 3-месечно проучване на лекарствени взаимодействия, не са открити значими различия във фармакокинетични параметри на МРА при участниците в проучването, получаващи ефавиренц –съдържаща антиретровирусна терапия и участниците, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са получени и от други изследователи, въпреки че, плазмените нива на МРА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания нивата на прогестерон в плазмата при участниците получаващи ефавиренц и DMPA са останали ниски, съответно с потискане на овулацията.</p>	<p>Тъй като наличната информация е ограничена, трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).</p>
<p>Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц</p>	<p>Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има редки постмаркетингови съобщения за неуспешна контрацепция с етоногестрел при пациенти с експозиция на ефавиренц.</p>	<p>Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).</p>
<p>ИМУНОСУПРЕСОРИ</p>		
<p>Имуносупресори метаболизирани чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц</p>	<p>Взаимодействията не са проучени. Може да се очаква намалена експозиция на имуносупресорите (CYP3A4 индукция). Тези имуносупресори не се очаква да повлияе върху въздействието на ефавиренц.</p>	<p>Може да се наложи корекция на дозата на имуносупресора. Препоръчва се внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за период не по-малък от 2 седмици (до постигане на стабилни концентрации), когато се започва или прекратява лечение с ефавиренц.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
ОПИОИДИ		
Метадон/Ефавиренц (стабилно поддържане, 35-100 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) При проучване на инфектирани с HIV венозни наркомани, едновременното приложение на ефавиренц и метадон води до понижени плазмени нива на метадон и прояви на опиятна абстиненция. Дозата метадон е увеличена средно с 22 % за да се облекчат симптомите на отнемане.	Съпътстващото приложение с ефавиренц трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.3).
Бупренорфин/налоксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50 % Норбупренорфин: AUC: ↓ 71 % Ефавиренц: Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	Независимо от намаляването на експозицията на бупренорфин, няма пациенти със симптоми на отнемане. При едновременно приложение може да не се наложи корекция на дозата бупренорфин или ефавиренц.

^a 90 % доверителни интервали, ако не е посочено друго.

^b 95 % доверителни интервали.

Други взаимодействия: ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Съобщавани са фалшиво позитивни резултати от уринен канабиноиден тест при някои скрининг тестове при неинфектирани и инфектирани с HIV участници, приемащи ефавиренц. В такива случаи се препоръчва потвърждаващ тест с по-специфичен метод като газова хроматография с масспектрометрия (GC/MS).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Винаги трябва да се използва бариерен метод заедно с други средства за контрацепция (например перорални или друг вид хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц се препоръчва използване на адекватни контрацептивни методи 12 седмици след прекратяване на лечението с ефавиренц.

Бременност

Ефавиренц не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на пациента изисква такова лечение. Жени с детороден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да се започне лечение с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир

дизопроксил в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития, с употребата на ефавиренц, не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

Наблюдавани са малформации при фетуси на маймуни, лекувани с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Кърмене

Установено е, че ефавиренц се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц при новородени/кърмачета. Рискът за кърмачетата не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ефавиренц. Препоръчва се инфектираните с HIV майки да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Ефектът на ефавиренц върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове е оценен при дози, при които се постига системна експозиция към лекарството еквивалентна или по-ниска от тази, постигната при хора, получавали препоръчителната доза ефавиренц. При тези проучвания ефавиренц не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжките или женските плъхове (доза до 100 mg/kg/два пъти дневно) и не повлиява спермата или потомствата на лекуваните мъжки плъхове (доза до 200 mg/два пъти дневно). Репродуктивните характеристики на потомството, родено от женски плъхове, на които е даван ефавиренц, не са засегнати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е ефавиренц да предизвика замаяване, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да се разясни, че ако получат някое от тези оплаквания, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Ефавиренц е проучен при над 9 000 пациенти. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при една група от 1 008 възрастни пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg дневно в съчетание с ПИ и/или НИОТ по време на контролирани клинични проучвания, най-малко средно-тежко до тежко изразени при не по-малко от 5 % от пациентите, са обриви (11,6 %), замаяване (8,5 %), гадене (8,0 %), главоболие (5,7 %) и умора (5,5 %). Най-проявените нежелани лекарствени реакции при приложението на ефавиренц са обривите и неврологичните симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват скоро след началото на лечението и в повечето случаи отшумяват след първите 2-4 седмици. Тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, психични нежелани реакции, включително тежка депресия, смърт чрез самоубийство и наподобяващо психоза поведение, и припадъци са

съобщени при пациенти, лекувани с ефавиренц. Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Проследеният в дългосрочен план профил на безопасност на лечебните схеми, включващи ефавиренц е оценен в контролирано клинично изпитване (006), в което пациентите са приемали ефавиренц + зидовудин + ламивудин (n = 412, средна продължителност 180 седмици), ефавиренц + индинавир (n = 415, средна продължителност 102 седмици), или индинавир + зидовудин + ламивудин (n = 401, средна продължителност 76 седмици). Продължителната употреба на ефавиренц в тези проучвания не е свързана с нови данни касаещи безопасността.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са описани нежелани лекарствени реакции с умерена или по-голяма тежест, с най-малко вероятна връзка със схемата на лечение (на база на оценката на изследователя), съобщени при клинични изпитвания с ефавиренц, прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1 008). Освен това, в курсив са изброени нежеланите реакции след пускане на пазара, свързани с ефавиренц-съдържащи антиретровирусни схеми на лечение. Честотата е дефинирана на базата на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), или много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на имунната система	
нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
чести	хипертриглицеридемия*
нечести	хиперхолестеролемия*
Психични нарушения	
чести	патологични сънища, тревожност, депресия, безсъние*
нечести	емоционална лабилност, агресия, състояние на объркваност, еуфорично настроение, халюцинации, мания, параноя, <i>психоза</i> [‡] суицидни опити, суицидна идеация, кататония*
редки	<i>делюзия</i> ^{‡‡} , <i>невроза</i> ^{‡‡} , <i>извършено самоубийство</i> ^{‡‡*}
Нарушения на нервната система	
чести	<i>нарушение на церебеларната координация и равновесието</i> [‡] , нарушено внимание (3,6%), замаяване (8,5%), главоболие (5,7%), сънливост (2,0%)*
нечести	възбуда, амнезия, атаксия, нарушена координация, гърчове, абнормно мислене, <i>тремор</i> [‡]
Нарушения на очите	
нечести	замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести	<i>шум в ушите</i> [‡] , вертиго
Съдови нарушения	
нечести	<i>зачервяване</i> [‡] ,
Стомашно-чревни нарушения	
чести	коремна болка, диария, гадене, повръщане
нечести	панкреатит

Хепатобилиарни нарушения	
чести	повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)* повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)* повишена гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)*
нечести	остър хепатит
редки	<i>чернодробна недостатъчност^{††}*</i>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
много чести	обрив (11,6 %)*
чести	сърбеж
нечести	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson*
редки	<i>фотоалергичен дерматит[‡]</i>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
чести	умора

^{*}, [‡], ^{††} Вижте точка *Описание на избрани нежелани реакции* за повече подробности.

Описание на избрани нежелани реакции

Информация относно постмаркетингово наблюдение

[‡] Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но честотите са определени на базата на данни от 16 клинични изпитвания (n=3 969).

^{††} Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но не са съобщени като свързани с лекарството събития за пациенти, лекувани с ефавиренц в 16 клинични изпитвания. Категорията за честотата „редки“ е определена въз основа на указанията за Кратката характеристика на продукта (КХП) (ревизия 2, септември 2009) на базата на изчислена горна граница за 95 % доверителен интервал за 0 събития на дадения брой пациенти, лекувани с ефавиренц в тези клинични изпитвания (n=3 969).

Обрив

В клинични проучвания 26 % от пациентите, лекувани с ефавиренц 600 mg, са получили обрив в сравнение със 17 % от лекуваните пациенти в контролните групи. Кожен обрив е бил определен като свързан с лечението с ефавиренц при 18 % от лекуваните пациенти. Тежък обрив е наблюдаван при по-малко от 1 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и 1,7 % са прекратили лечението поради обрива. Честотата на еритема мултиформе и синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %.

Обривите са обикновено леки до средно-тежки, макулопапулозни кожни обриви, които се появяват в първите две седмици от началото на лечението с ефавиренц. При повечето от пациентите обривът отзвучава с продължаване на лечението в рамките на един месец. Ефавиренц може да се възобнови при пациенти, които са прекъснали лечението поради обрив. При възобновяване на лечението с ефавиренц се препоръчва използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди.

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ, е ограничен. Съобщените честоти на повтарящ се обрив след преминаване от лечение с невирапин към ефавиренц, главно въз основа на ретроспективни кохортни данни от публикувана литература, варират от 13 до 18 %, което е сравнимо с честотата, наблюдавана при пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Психични симптоми

Сериозни психични нежелани лекарствени реакции са докладвани при пациенти, лекувани с ефавиренц. В контролирани клинични изпитвания честотата на специфичните сериозни психични реакции е:

	Схеми, включващи ефавиренц (n=1 008)	Контролни схеми (n=635)
- тежка депресия	1,6 %	0,6 %
- суицидни намерения	0,6 %	0,3 %
- нефатални суицидни опити	0,4 %	0 %
- агресивно поведение	0,4 %	0,3 %
- параноидни реакции	0,4 %	0,3 %
- маниакални реакции	0,1 %	0 %

Пациентите с анамнеза за психични разстройства са с по-висок риск за тези сериозни психични нежелани лекарствени реакции, с честота варираща от 0,3 % за маниакални реакции до 2,0 % за тежка депресия и суицидни намерения. Съществуват постмаркетингови съобщения за смърт, свързана със самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония.

Неврологични симптоми

В контролирани клинични изпитвания често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват, но не се ограничават до: замаяване, безсъние, сънливост, нарушено внимание и патологични сънища. Умерено до тежко изразени неврологични симптоми се съобщават при 19 % (тежки 2 %) от пациентите в сравнение с 9 % (тежки 1 %) при пациенти, получаващи контролни схеми. В клинични проучвания 2 % от пациентите, лекувани с ефавиренц, прекъсват лечението си поради такива симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват през първите един или два дни от лечението и в повечето случаи отзвучават след първите 2-4 седмици. При проучване с неинфектирани доброволци, медианата на времето на поява на характерния неврологичен симптом е 1 час след приемане на дозата и медиана на продължителността 3 часа.

Неврологични симптоми може да се появяват по-често, когато ефавиренц се приема заедно с храна, което би могло да се дължи на повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Приемането преди лягане подобрява поносимостта към тези симптоми и се препоръчва през първите седмици от лечението, както и при пациенти, при които тези симптоми продължават (вж. точка 4.2). С намаляването на дозата или разделянето на дневната доза на няколко приема не е демонстрирано осигуряване на предимство.

Анализът на дългосрочните данни показва, че след 24 седмици на лечение честотата на нововъзникналите неврологични симптоми при пациентите, лекувани с ефавиренц, като цяло е сходна с тази в контролната група.

Чернодробна недостатъчност

Малък брой от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност, включително случаи при пациенти без предшестващи чернодробни заболявания или други установими рискови фактори, се характеризират с фулминантно протичане, прогресиращо в някои случаи до трансплантация или смърт.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Отклонения в лабораторните изследвания

Чернодробни ензими: повишение на АСАТ и АЛАТ повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3 % от 1 008 пациенти, лекувани с 600 mg ефавиренц (5-8 % след продължително лечение в проучване 006). Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение (5 % след продължително лечение). Повишение на ГГТ повече от пет пъти над ГРГ е установено при 4 % от всички лекувани с ефавиренц 600 mg и 1,5-2 % при контролните пациенти (7 % при лекуваните с ефавиренц пациенти и 3 % при контролните пациенти след продължително лечение). Изолирано повишение на ГГТ при лекувани с ефавиренц пациенти може да се дължи на ензимна индукция. В продължителното проучване (006), 1 % от пациентите от всяка терапевтична група са прекъснали поради нарушения, засягащи хепатобилиарната система.

Амилаза: в клинично проучваната група от 1 008 пациенти е наблюдавано безсимптомно повишение на серумните нива на амилазата повече от 1,5 пъти над горната граница на нормата при 10 % от пациентите лекувани с ефавиренц и 6 % от контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишение на серумната амилаза не е известно.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции при деца като цяло показват сходство с тези при възрастни пациенти. Обрив е докладван по-често при деца (в клинично проучване, включващо 57 деца, които са приемали ефавиренц в продължение на период от 48 седмици, поява на обрив се съобщава в 46 %), като по-често е бил с по-голяма степен на тежест в сравнение с възрастните (много тежък обрив е докладван при 5,3 % от децата). Може да се обсъди профилактика с подходящи антихистамини преди започване на лечение с ефавиренц при деца. Въпреки че установяването на симптоми от страна на нервната система при малки деца е трудно, оказва се, че честотата им при деца е по-малка и като цяло са по-леко изразени. В проучване, включващо 57 деца, 3,5 % от пациентите са имали симптоми от страна на нервната система със средна степен на изява, предимно такива на замаяване. Не е имало дете с тежка симптоматика или такова, което е трябвало да бъде изключено от проучването поради симптоми от страна на нервната система.

Други специални популации

Чернодробни ензими при пациенти коинфектирани с хепатит В или С

В дългосрочните данни получени от проучване 006, 137 пациенти, лекувани по схеми, включващи ефавиренц (медиана на продължителност на терапията - 68 седмици) и 84 лекувани по контролна схема (медиана на продължителност - 56 седмици), са били серопозитивни при скрининг за хепатит В (положителни за повърхностен антиген) и/или хепатит С (положителни за хепатит С антитела). Сред коинфектираните пациенти в проучване 006, повишения на АСАТ 5 пъти по-високи от ГРГ са настъпили при 13 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и при 7 % от контролите, и повишения на АЛАТ 5 пъти по-високи от ГРГ са настъпили съответно при 20 % и 7 %. От коинфектираните пациенти 3 % от лекуваните с ефавиренц и 2 % от контролната група, са прекъснали поради чернодробни нарушения (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Някои пациенти са съобщавали по-тежки неврологични прояви след случаен прием на 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Един пациент е получил неволеви мускулни спазми.

Лечението при предозиране с ефавиренц трябва да включва общи поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на пациента. За улесняване на елиминирането на неабсорбирания ефавиренц може да се даде активен въглен. Не съществува специфичен антидот при предозиране на ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва в голяма степен с плазмените протеини, елиминирането на значими количества от него посредством хемодиализа е малко вероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба. Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. АТС код: J05AG03

Механизъм на действие

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц е неконкурентен инхибитор на HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ) и не потиска значимо HIV-2 RT или клетъчните ДНК-полимерази (α , β , γ или δ).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc интервала е оценен в отворено, контролирано с активно вещество и плацебо проучване, с фиксирана еднократна последователност в три периода, тройно кръстосано при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната стойност на C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни е 2,25 пъти над средната стойност на C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6*1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължения QTc интервал. Въз основа на връзката между концентрацията и QTc интервала, средното QTc удължаване и неговата горна граница при 90 % доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участници със CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни (вж.точка 4.5).

Противовирусна активност

Необходимата концентрация за потискане на 90 до 95 % от дивите щамове или лабораторните и клинични изолати *in vitro*, резистентни на зидовудин, се движи между 0,46 и 6,8 nM за лимфобластoidни клетъчни линии, моноклеарни клетки от периферна кръв и макрофаг/моноцитни култури.

Резистентност

Силата на действие на ефавиренц в клетъчни култури срещу варианти на вируса със субституирани аминокиселини на позиции 48, 108, 179, 181 или 236 в молекулата на обратната транскриптаза или варианти със субституирани аминокиселини на протеазата е сходна с тази срещу дивите щамове. Единичните субституции, довели до най-висока резистентност към ефавиренц в клетъчни култури, съответстват на промяната на левцин с изолевцин на позиция

100 (L100I, 17 до 22 пъти по-резистентен) и лизин с аспарагин на позиция 103 (K103N, 18 до 33 пъти по-резистентен). Повече от стократна загуба на чувствителност е наблюдавана при варианти на HIV, с експресия на K103N, както и на други субституирани аминокиселини в молекулата на обратната транскриптаза.

K103N е най-честата субституция в обратната транскриптаза при вирусни изолати от пациенти със значително възстановяване на вирусния товар по време на клиничните проучвания на ефавиренц заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90 % от пациентите с вирусологичен неуспех, получаващи ефавиренц. Наблюдавана е също субституция на позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 в молекулата на обратната транскриптаза, макар и по-рядко и често само в съчетание с K103N. Типът на субституцията на аминокиселинни остатъци в молекулата на обратната транскриптаза, свързана с резистентност към ефавиренц, не показва зависимост от другите противовирусни лекарствени продукти, използвани заедно с ефавиренц.

Кръстосана резистентност

Изследването на кръстосаната резистентност на ефавиренц, невирапин и делавирдин в клетъчни култури показва, че субституцията K103N осигурява загуба на чувствителност към трите ННИОТ. Два от три изследвани резистентни към делавирдин клинични изолата показват кръстосана резистентност към ефавиренц и са K103N положителни. Третият изolat, който е със субституция на позиция 236 в молекулата на обратната транскриптаза, не показва кръстосана резистентност с ефавиренц.

Вирусните изолати от мононуклеари от периферна кръв на пациенти включени в клиничните проучвания на ефавиренц, при които лечението е неуспешно (възстановяване на вирусния товар), са изследвани за чувствителност към ННИОТ. Тринадесет изолата, описани преди това като резистентни към ефавиренц, показват резистентност и към невирапин и делавирдин. При пет от тези резистентни към ННИОТ изолати е установена субституция K103N или заместване на валин с изолевцин на позиция 108 (V108I) в молекулата на обратната транскриптаза. Три от изследваните изолати от пациенти с неуспех на лечението с ефавиренц са останали чувствителни към ефавиренц в клетъчна култура, а също и чувствителни и към невирапин и делавирдин.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е нисък поради различните таргетни ензими. Рискът от кръстосана резистентност между ефавиренц и НИОТ е нисък поради различните места на свързване върху прицелния ензим и различния механизъм на действие.

Клинична ефикасност

Ефавиренц не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³, или след терапевтичен режим, включващ ПИ или ННИОТ. Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи диданозин или залцитабин, е ограничен.

Две контролирани клинични проучвания (006 и АСТГ 364) с продължителност приблизително една година с ефавиренц в комбинация с НИОТ и/или ПИ показват редуция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишение на CD4 лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с НИОТ пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с НИОТ пациенти за период от 24 седмици. При тези проучвания ефавиренц е прилаган в доза 600 mg еднократно дневно; дозата индинавир е била 1 000 mg на всеки 8 часа, когато е използван в комбинация с ефавиренц, и 800 mg на 8 часа, когато е даван без ефавиренц. Дозата нелфинавир е по 750 mg три пъти дневно. При всички изследвания са използвани НИОТ в стандартни дози на 12 часа.

Проучване 006, рандомизирано, отворено клинично изпитване, сравнява ефавиренц + зидовудин + ламивудин или ефавиренц +индинавир с индинавир + зидовудин + ламивудин при 1 266 пациенти, за които изискване още в началото на проучването е да не са приемали ефавиренц, ламивудин, ННИОТ и ПИ. Средния начален брой на CD4 клетките е 341 клетки/mm³ и средното начално ниво на HIV-РНК е 60 250 копия/ml. Резултатите за ефикасността от клиничното проучване 006 на базата на 614 пациенти, които са включени за най-малко 48 седмици, са показани в Таблица 3. При анализа на степента на отговор (незавършили се равнява на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите, които приключват с участието си в проучването по някаква причина рано или при които липсва измерване на HIV-РНК, което да е предшествано, или последвано от измерване на стойности над границата за количествена оценка, се приема, че имат HIV-РНК над 50 или над 400 копия/ml по време на пропуснатите времеви точки.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 006

Схеми на лечение ^d	n	Честота на отговорили(NC=F ^a) Плазмена HIV РНК		Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки клетки/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 копия/ml (95 % C.I. ^b)	< 50 копия/ml (95 % C.I. ^b)	
		48 седмици	48 седмици	48 седмици
EFV+ZDV+3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV+IDV	206	54 (47 %, 61 %)	48 (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV+ZDV+3TC	206	45% (38 %, 52 %)	40% (34 %, 47 %)	153 (12,3)

^a NC = F, незавършил = неуспешно лечение.

^b C.I., доверителен интервал.

^c S.E.M., стандартна грешка на средната стойност.

^d EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир.

Дългосрочните резултати на 168 седмица при клиничното проучване 006 (160 пациенти са завършили проучването при лечение с EFV + IDV, 196 пациенти с EFV + ZDV + 3TC и 127 съответно с IDV + ZDV + 3TC), показват стабилност на отговора от гледна точка на съотношенията на пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml, HIV РНК < 50 копия/ml и от гледна точка на средната промяна от първоначалния брой на CD4 клетките.

Резултатите за ефикасност от проучванията АСТГ 364 и 020 са посочени в Таблица 4. Проучването АСТГ 364 обхваща 196 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или ННИОТ. Проучването 020 обхваща 327 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или с ННИОТ. На лекуващите е позволено да променят режима на НИОТ на пациентите си при включването в изследването. Нивата на отговор са най-високи при пациентите с промяна в НИОТ.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучвания АСТГ 364 и 020

Проучване номер/ Схеми на лечение ^b	n	Честота на отговорили (NC=F ^a) Плазмена HIV РНК				Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки	
		%	(95 % С.І. ^c)	%	(95 % С.І.)	клетки/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Проучване АСТГ 364 48 седмици		< 500 копия/ml		< 50 копия/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Проучване 020 24 седмици		< 400 копия/ml		< 50 копия/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC = F, незавършили = неуспешно лечение.

^b EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир; NRTI, нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза; NFV, нелфинавир.

^c С.І., доверителен интервал за частта от пациентите в отговора.

^d S.E.M., стандартна грешка за средната стойност.

---, не е извършено.

Педиатрична популация: АСТГ 382 е неконтролирано проучване, което още продължава. То обхваща 57 деца, лекувани с НИОТ, (3 -16 години), и цели да се изследват фармакокинетиката, противовирусната активност и безопасността на ефавиренц в комбинация с нелфинавир (20-30 mg/kg даван три пъти дневно) и един или повече нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Началната доза ефавиренц е еквивалентна на 600 mg еднократно дневно (съобразена с изчислената телесна площ, базирана на телесното тегло). Честотата на отговора, оценен въз основа на анализа NC=F на процента на пациентите, при които е достигната плазмена HIV-РНК < 400 копия/ml след 48-седмично лечение, е 60 % (95 %, С.І. 47, 72), и 53 % (С.І. 40, 66) въз основа на процента пациенти с плазмена HIV-РНК < 50 копия/ml. Средният брой на CD4 лимфоцитите е нараснал съответно с $63 \pm 34,5$ клетки/mm³ в сравнение с изходните нива. Стабилността на този отговор е като наблюдаваната при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При неинфектирани доброволци пикови плазмени нива от 1,6 - 9,1 µM се постигат 5 часа след единична перорална доза от 100 до 1 600 mg. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата нарастват доза-зависимо при дози до 1 600 mg. Нарастването е непропорционално, което показва по-ниска абсорбция при по-високи дози. Времето за постигане на максимална плазмена концентрация (3 - 5 часа) не се променя след многократен прием и стационарните плазмени нива се постигат след 6 - 7 дни.

При инфектирани с HIV лица при стационарно състояние средната C_{max}, средната C_{min}, средната AUC показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg еднократно дневно, C_{max} в стационарно състояние е $12,9 \pm 3,7$ µM (29 %) [средно±стандартно отклонение (% C.V.)], C_{min} в стационарно състояние е $5,6 \pm 3,2$ µM (57 %), а площта под кривата AUC е 184 ± 73 µM.h (40 %).

Ефект на храната

AUC и C_{max} на единична доза ефавиренц филмирани таблетки от 600 mg при неинфектирани доброволци нараства съответно с 28 % (90 % CI; 22 –33 %) и 79 % (90 % CI; 58 – 102 %), при прием на богата на мазнини храна в сравнение с доза приложена на гладно (вж. точка 4.4)

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,5 - 99,75 %), най-значимо с албумина. При заразени с HIV-1 пациенти (n = 9), лекувани с ефавиренц 200 до 600 mg еднократно дневно в продължение поне на един месец, концентрацията в ликвора се е движила между 0,26 и 1,19 % (средно 0,69 %) от съответната плазмена концентрация. Това е приблизително три пъти повече от несвързаната с белтък (свободна) фракция на ефавиренц в плазмата.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с микрозоми от човешки хепатоцити сочат, че ефавиренц се метаболизира основно по пътя на системата цитохром P450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране. Тези метаболити са на практика неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че основните изоензими, ангажирани в обмяната на ефавиренц, са CYP3A4 и CYP2B6 и че той инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. При *in vitro* изследванията ефавиренц не инхибира CYP2E1, а инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации значително по-високи от тези при клинична употреба.

Експозицията на ефавиренц в плазмата може да се увеличи при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на изоензима CYP2B6. Клиничните последици на такава асоциация не са известни, но не може да бъде изключена възможността за увеличена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани събития.

Установено е, че ефавиренц е индуктор на CYP3A4 и CYP2B6 като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм, което може да бъде от клинично значение при някои пациенти. Десетдневно приложение на многократни дози от 200-400 mg дневно при неинфектирани доброволци е довело до кумулиране по-ниско от очакваното (с 22 – 42 % по-ниско) и до по-кратък терминален плазмен полуживот в сравнение с прилагане на единична доза (вж. по-долу). Установено е също, че ефавиренц индуцира UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (UGT1A1 субстрат) са намалени в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 2). Независимо че *in vitro* данните предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения, както за повишени, така и за понижени експозиции на субстратите на тези ензими, когато са прилагани едновременно с ефавиренц *in vivo*. Сумарният ефект от едновременното прилагане не е ясен.

Елиминиране

Ефавиренц има сравнително по-дълъг терминален плазмен полуживот от най-малко 52 часа след единична доза и 40 – 55 часа след многократни дози. Приблизително 14 – 34 % от маркираната с радионуклид доза се излъчва с урината като по-малко от 1 % от общата доза се открива в урината като непроменен ефавиренц.

Чернодробно увреждане

В проучване с единична доза, полуживотът се е удвоил при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh), което показва възможност за много по-голяма степен на кумулиране. Проучване с многократна доза показва, че няма значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас A по Child-Pugh) в сравнение с контроли. Няма достатъчно данни, за да се определи дали средно-

тежкото или тежко чернодробно увреждане (Клас В или С по Child-Pugh) повлиява фармакокинетиката на ефавиренц.

Пол, раса, старческа възраст

Макар че има ограничени данни, които предполагат, че жени, както и пациентите от Азия и Тихоокеанските острови може да имат по-висока експозиция към ефавиренц, те не са показали по-малка поносимост спрямо ефавиренц. Фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст не са правени.

Педиатрична популация

При 49 педиатрични пациенти, получавали доза, еквивалентна на 600 mg ефавиренц еднократно дневно (доза, изчислена според площта на тялото въз основа на телесното тегло), C_{max} в стационарно състояние е 14,1 μM , C_{min} в стационарно състояние е 5.6 μM , и AUC е 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Фармакокинетиката на ефавиренц при деца е сходна с тази при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните тестове за генотоксичност ефавиренц не е показал мутагенни или кластогенни свойства.

Ефавиренц предизвиква фетална резорбция при плъхове. Малформации са наблюдавани при 3 от 20 фетуса/новородени на лекувани с ефавиренц маймуни циномоглус, като даваната доза ефавиренц е довела до плазмено ниво, сходно с това при хора. При един от фетусите е наблюдавана аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика, при друг - микрофтальмия, при трети - цепка на небцето. При фетусите на плъхове и зайци, третирани с ефавиренц, не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномоглус, третирани с дози ефавиренц в продължение на ≥ 1 година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчителната доза. Билиарната хиперплазия е регресирала след края на приема на лекарствения продукт. Билиарна фиброза е наблюдавана при плъхове. Епизодични конвулсии са наблюдавани при някои маймуни, при които в продължение на ≥ 1 година е прилаган ефавиренц в дози, осигуряващи плазмени AUC стойности 4 до 13 пъти по-високи от тези при хора, лекувани с препоръчителната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Проучвания за карциногенност са показали увеличена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Не са известни механизмите за образуване на туморите, както и потенциалната им значимост при хора.

Проучванията за карциногенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са били отрицателни. Докато карциногенният потенциал при хора е неизвестен, тези данни предполагат, че клиничната полза от ефавиренц надхвърля потенциалния риск от карциногенност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

STOCRIN 600 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката: Кроскармелоза натрий, Микрокристална целулоза, Натриев лаурилсулфат, Хидроксипропилцелулоза, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат

Филмово покритие: Хипромелоза (E464), Титанов диоксид (E171), Макрогол 400, Жълт железен оксид (E172), Карнаубски восък

STOCRIN 50 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката: Кроскармелоза натрий, Микрокристална целулоза, Натриев лаурилсулфат, Хидроксипропилцелулоза, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат

Филмово покритие: Хипромелоза (E464), Титанов диоксид (E171), Макрогол 400, Жълт железен оксид (E172), Карнаубски восък

STOCRIN 200 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката: Кроскармелоза натрий, Микрокристална целулоза, Натриев лаурилсулфат, Хидроксипропилцелулоза, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат

Филмово покритие: Хипромелоза (E464), Титанов диоксид (E171), Макрогол 400, Жълт железен оксид (E172), Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

За бутилки: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

STOCRIN 600 mg филмирани таблетки

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 филмирани таблетки.

STOCRIN 50 mg филмирани таблетки

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 филмирани таблетки.

STOCRIN 200 mg филмирани таблетки

HDPE бутилки с обезопасена за деца полипропиленова капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 90 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/008

EU/1/99/111/010

EU/1/99/111/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 май 1999 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
PO Box 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 50 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа: ефавиренц 50 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 50 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 100 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа: ефавиренц 100 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 100 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА
ТЕКСТ НА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 200 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа: ефавиренц 200 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 твърди капсули: бутилка
42 x 1 твърди капсули: блистер

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/003 - бутилка
EU/1/99/111/004 - блистер

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 200 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 200 mg капсули
ефавиренц

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 30 mg/ml перорален разтвор
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа: ефавиренц 30 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

180 ml перорален разтвор
Перорална спринцовка с адаптор за бутилката.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСТЪПА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Пероралният разтвор да се използва до един месец след първото отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 30 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 600 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: ефавиренц 600 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки: бутилка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/008 – бутилка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 50 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: ефавиренц 50 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 50 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STOCRIN 200 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: ефавиренц 200 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/111/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вторична картонена опаковка: STOCRIN 200 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 50 mg твърди капсули ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от** следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Stocrin”):
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам или триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшествашо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде

друго противогърчово лекарство.

- **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замаяване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекротата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артеметер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артеметер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за

възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия,** като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици,** включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.

Stocrin с храна и напитки

Приемът на Stocrin на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Stocrin.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременеете. Ако сте бременна може да приемате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замайване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

Stocrin съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар. Хора с такива заболявания трябва да приемат Stocrin перорален разтвор, в който няма лактоза.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin е за перорално приложение. Препоръчва се Stocrin да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замайване, сънливост) по-малко неприятни. "На празен стомах" обикновено означава 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода.
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.
- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg еднократно дневно
- Дозата при деца, тежащи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза Stocrin (mg)
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън и на празен стомах. Някои

пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшествашо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всяка твърда капсула Stocrin съдържа 50 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на капсулното съдържимо са: натриев лаурилсулфат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев нишестен гликолат.
- Състав на капсулата: желатин, натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и силициев диоксид (E551).
- Текстът върху капсулите е отпечатан с мастила, които съдържат кохинил карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули Stocrin 50 mg са в бутилки с 30 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpos_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 100 mg твърди капсули ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нунуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin:

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте. също “Други лекарства и Stocrin”):**
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам** или **триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшествашо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.

- **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артеметер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артеметер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за

възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия,** като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици,** включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.

Stocrin с храна и напитки

Приемът на Stocrin на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Stocrin.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да приемате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

Stocrin съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар. Хора с такива заболявания трябва да приемат Stocrin перорален разтвор, в който няма лактоза.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin е за перорално приложение. Препоръчва се Stocrin да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. “На празен стомах” обикновено означава 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода.
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.
- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg еднократно дневно
- Дозата при деца, тежащи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза Stocrin (mg)
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън и на празен стомах. Някои

пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшествашо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всяка твърда капсула Stocrin съдържа 100 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на капсулното съдържимо са: натриев лаурилсулфат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев нишестен гликолат.
- Състав на капсулата: желатин, натриев лаурилсулфат, титанов диоксид (E171), и силициев диоксид (E551).
- Текстът върху капсулите е отпечатан с мастила, които съдържат кохинил карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули Stocrin 100 mg са в бутилки с 30 капсули

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpos_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 200 mg твърди капсули ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нунуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Stocrin”):**
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам** или **триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - някои **антималарийни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно своя лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.

- **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемтер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артемтер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за

възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия,** като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици,** включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.

Stocrin с храна и напитки

Приемът на Stocrin на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Stocrin.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна, може да приемате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

Stocrin съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар. Хора с такива заболявания трябва да приемат Stocrin перорален разтвор, в който няма лактоза.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin е за перорално приложение. Препоръчва се Stocrin да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. “На празен стомах” обикновено означава 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода.
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.
- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg еднократно дневно
- Дозата при деца, тежащи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза Stocrin (mg)
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън и на празен стомах. Някои

пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшествашо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан след „EXP“ върху блистера и върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всяка твърда капсула Stocrin съдържа 200 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на капсулното съдържимо са: натриев лаурилсулфат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев нишестен гликолат.
- Състав на капсулата: желатин, натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E172) и силициев диоксид (E551).
- Текстът върху капсулите е отпечатан с мастила, които съдържат кохинил карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Капсулите Stocrin 200 mg са в бутилки с 90 капсули и в опаковки от 42 x 1 капсули в алуминиеви, перфорирани еднодозови блистери. Не всички опаковки може да са на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 30 mg/ml перорален разтвор ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Stocrin”):**
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам** или **триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)** (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици (макролиди, флуороквинолони, имидазол)**
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някой от тези лекарства, незабавно информирайте Вашият лекар. Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшествващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно своя лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.

- **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артеметер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артеметер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за

възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия, като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.**
 - **Антибиотици, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.**

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни

методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да взимате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

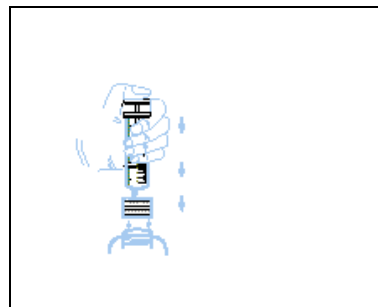
- Дозата за възрастни е 24 ml еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin перорален разтвор може да се приема със или без храна.

Дозата Stocrin перорален разтвор в mg не е същата както твърди капсули или филмирани таблетки Stocrin.

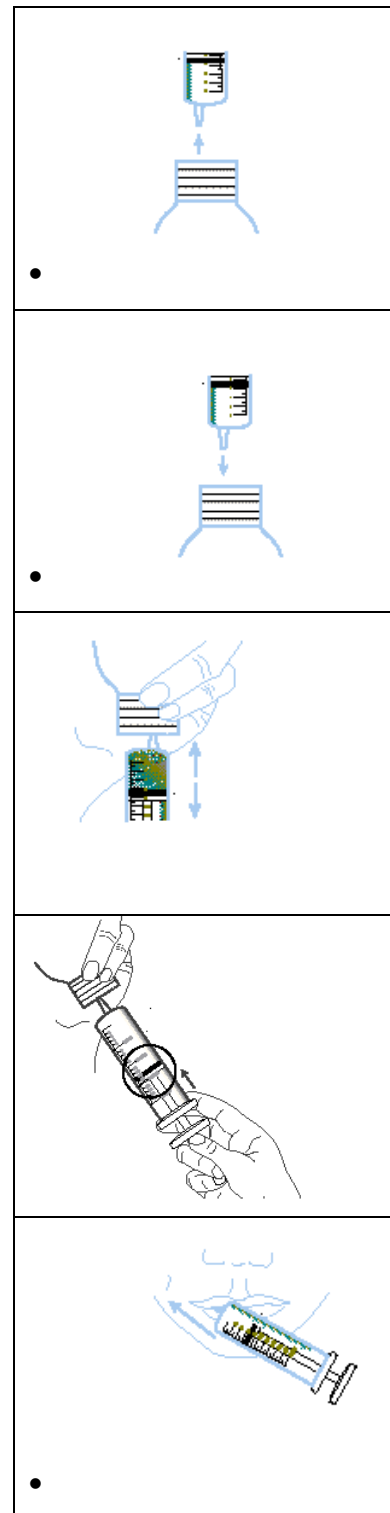
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.
- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в комбинация с други лекарства против HIV.

Дозата Stocrin перорален разтвор трябва да бъде измерена с пероралната спринцовка, приложена в опаковката.

- При първото използване, адаптерът на бутилката трябва да се фиксира върху гърлото на бутилката. За да се направи това, се сваля капачката за обезопасяване за деца и фолиевата запечатка. Адаптерът на бутилката, който вече е фиксиран към крайника на спринцовката, след това може да се фиксира (постави) върху бутилката и да се натисне



- Отделете спринцовката от адаптера. Сега адаптерът трябва да се фиксира добре към гърлото на бутилката, за да може капачката да се подмени, без да се маха.
- С бутилката обърната обратно, вкарайте края на спринцовката в адаптера на бутилката.
- Обърнете бутилката обратно, като спринцовката остава на място. В едната ръка дръжте здраво бутилката и спринцовката, а с другата изтеглете буталото на спринцовката малко над марката отбелязваща необходимата доза. Ако се появят мехурчета въздух в спринцовката, дръжте бутилката обърната обратно, вкарайте малко буталото и след това изтеглете отново. Това се повтаря докато в спринцовката не останат мехурчета.
- За да се измери точно дозата, дръжте бутилката обърната обратно и бавно вкарвайте буталото на спринцовката докато горната част на черния пръстен (ръбът, който е най-близо до върха на спринцовката) се изравни с мярката за дозата. Обърнете бутилката в нормално положение и извадете спринцовката. Избършете адаптера и запушете плътно с капачката.
- Преди да се приложи дозата перорален разтвор, проверете дали пациентът е седнал или изправен. Спринцовката се поставя в устата, насочена към бузата. Бавно се натиска буталото на спринцовката, за да може лекарството да бъде погълнато. Бързото впръскване в устата може да причини задушаване.



След употреба спринцовката се накисва в топла сапунена вода за не по-малко от една минута. Изтегля се топла сапунена вода в спринцовката докато се напълни цялата и след това се изпразва цялата. Това да се повтори най-малко три пъти. Изважда се буталото от тялото на спринцовката и внимателно двете части да се изплакнат с топла вода. Ако частите на спринцовката не са чисти, се повтарят инструкциите за почистване. Преди да се сглоби спринцовката отново, частите се оставят да изсъхнат напълно. Да не се поставя спринцовката в машина за миене на съдове.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 24 ml еднократно дневно.
- Дозата при деца, тежащи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима

еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Stocrin перорален разтвор (30 mg/ml) Доза (ml)	
	3 - < 5 години	5 или повече години
13 до < 15	12	9
15 до < 20	13	10
20 до < 25	15	12
25 до < 32,5	17	15
32,5 до < 40	-	17
≥ 40	-	24

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускаете приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания,

Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшестващо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Диария се е появила при деца, които са приемали Stocrin перорален разтвор и нелфинавир в комбинация с други антиретровирусни лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Stocrin перорален разтвор трябва да се използва до един месец след първото отваряне на бутилката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всеки ml Stocrin перорален разтвор съдържа 30 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието са: средно-верижни триглицериди, бензоена киселина (E210) и аромат на ягода/мента.

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Пероралният разтвор Stocrin 30 mg/ml е в бутилки от 180 ml. В опаковката има и перорална спринцовка с адаптор за бутилката.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpos_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 600 mg филмирани таблетки ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от следните лекарства** (вижте. също “Други лекарства и Stocrin”):
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам** или **триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.

- **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемтер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артемтер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за

възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия, като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.**
 - **Антибиотици, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.**

Stocrin с храна и напитки

Приемът на Stocrin на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Stocrin.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да приемате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

Stocrin съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар. Хора с такива заболявания трябва да приемат Stocrin перорален разтвор, в който няма лактоза.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin е за перорално приложение. Препоръчва се Stocrin да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. “На празен стомах” обикновено означава 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Препоръчва се таблетката да се поглъща цяла с вода.
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.
- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg еднократно дневно
- Дозата при деца, тежащи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза Stocrin (mg)*
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400

* Налични са Stocrin 50 mg, 200 mg и 600 mg филмирани таблетки

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания,

Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшествашо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всяка филмирана таблетка Stocrin съдържа 600 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на филмираната таблетка са: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат, хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
- Филмираното покритие на таблетката съдържа: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 400, жълт железен оксид (E172) и карнаубски восък.

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Филмирани таблетки Stocrin 600 mg са в бутилки с 30 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 50 mg филмирани таблетки ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Stocrin”):**
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам** или **триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшествашо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.

- **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замайване, затруднения със съня , сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артеметер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артеметер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за

възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия,** като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.**

Stocrin с храна и напитки

Приемът на Stocrin на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Stocrin.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да приемате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

Stocrin съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар. Хора с такива заболявания трябва да приемат Stocrin перорален разтвор, в който няма лактоза.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin е за перорално приложение. Препоръчва се Stocrin да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. “На празен стомах” обикновено означава 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Препоръчва се таблетката да се поглъща цяла с вода.
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.
- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg еднократно дневно
- Дозата при деца, тежащи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза Stocrin (mg)*
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400

* Налични са Stocrin 50 mg, 200 mg и 600 mg филмирани таблетки

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания,

Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшествашо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всяка филмирана таблетка Stocrin съдържа 50 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на таблетката са: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат, хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
- Обвивката на таблетката съдържа: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 400, жълт железен оксид (E172) и карнаубски восък.

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Stocrin 50 mg са в бутилки с 30 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpos_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Stocrin 200 mg филмирани таблетки ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin
3. Как да приемате Stocrin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stocrin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stocrin и за какво се използва

Stocrin, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нунуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Stocrin, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства Stocrin намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stocrin

Не приемайте Stocrin

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте. също “Други лекарства и Stocrin”):**
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ергоалкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам** или **триаололам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярийни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)
 - **елбасвир/гразопревир**

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със Stocrin може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на Stocrin.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Stocrin

- **Stocrin трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако Stocrin е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Когато приемате това лекарство, **Вие все още може да предадете HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате Stocrin.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно своя лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте т. 4. *Възможни нежелани реакции*).

- **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате Stocrin. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.
 - **ако сте имали предшествашо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте Stocrin** (вижте точка 2. *Не приемайте Stocrin*).
 - **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **След като започнете да приемате Stocrin, внимавайте за:**
 - **признаци на замаяване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приема на Stocrin и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със Stocrin.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване.

Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Stocrin не се препоръчва при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 13 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Stocrin

Не трябва да приемате Stocrin с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте Stocrin, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Stocrin може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата Stocrin или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, не трябва да се приема със Stocrin, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир /воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза Stocrin.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. Stocrin може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на Stocrin в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. Stocrin може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. Stocrin може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемтер/лумефантрин: Stocrin може да намали количеството на артемтер/лумефантрин в кръвта Ви.

- атоваквон/прогванил: Stocrin може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Stocrin може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за възможно по-слаб ефект на Stocrin. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.
- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Stocrin може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате Stocrin, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате Stocrin Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Stocrin може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи Stocrin, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със Stocrin е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на средния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия, като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.**
 - **Антибиотици, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.**

Stocrin с храна и напитки

Приемът на Stocrin на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Stocrin.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със Stocrin и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със Stocrin.

Ако има възможност да забременеете докато получавате Stocrin, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със Stocrin.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да приемате Stocrin само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали Stocrin или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Stocrin.

Шофиране и работа с машини

Stocrin съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

Stocrin съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар. Хора с такива заболявания трябва да приемат Stocrin перорален разтвор, в който няма лактоза.

3. Как да приемате Stocrin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на Stocrin да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и Stocrin).
- Stocrin е за перорално приложение. Препоръчва се Stocrin да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. “На празен стомах” обикновено означава 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Препоръчва се таблетката да се поглъща цяла с вода.
- Stocrin трябва да се приема всеки ден.

- Stocrin не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. Stocrin трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg еднократно дневно
- Дозата при деца, тежачи под 40 kg, се изчислява според телесното тегло и се взима еднократно дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза Stocrin (mg)*
13 до < 15	200
15 до < 20	250
20 до < 25	300
25 до < 32,5	350
32,5 до < 40	400

* Налични са Stocrin 50 mg, 200 mg и 600 mg филмирани таблетки

Ако сте приели повече от необходимата доза Stocrin

Ако сте приели много голямо количество Stocrin, трябва да се обадите на Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да опишете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете Stocrin

Опитайте се да не пропускаете приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием,** вземете следващата доза възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за вземане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Stocrin

Когато наличният Ви Stocrin започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от Stocrin или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на Stocrin в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със Stocrin. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със Stocrin.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате Stocrin преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшествашо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със Stocrin.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- умора
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stocrin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stocrin

- Всяка филмирана таблетка Stocrin съдържа 200 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на таблетката са: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат, хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
- Обвивката на таблетката съдържа: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 400, жълт железен оксид (E172) и карнаубски восък.

Как изглежда Stocrin и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Stocrin 200 mg са в бутилки с 90.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
2003 PC Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.