

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

STOCRIN 30 mg/ml oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 30 mg efavirenz.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 1 mg benzoesyre (E210).

Hver ml indeholder op til 0,816 mg benzylalkohol (E1519).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Farveløs til svagt gul, klar væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

STOCRIN oral opløsning er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus-1 (hiv-1)-inficerede voksne, unge og børn fra 3 år og opefter, som ikke er i stand til at synke de filmovertrukne tabletter.

STOCRIN er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige patienter med CD4 tal  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup>, eller efter svigtende effekt af proteasehæmmerregimer (PI). Selvom der ikke er dokumenteret krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere, er der i øjeblikket ikke tilstrækkelige data med hensyn til effekten af efterfølgende brug af PI-baseret kombinationsbehandling efter svigtende effekt af regimer, der inkluderer STOCRIN.

For et resumé af kliniske og farmakodynamiske oplysninger se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

Efavirenz skal gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

Efavirenz oral opløsning kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

For at forbedre tolerabiliteten af bivirkninger fra nervesystemet anbefales dosering ved sengetid i de første 2 - 4 uger af behandlingen samt til patienter, som fortsat oplever disse symptomer (se pkt. 4.8).

#### *Voksne*

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med nukleosidanaloge reverse transkriptasehæmmere (NRTI'ere) med eller uden en PI'er (se pkt. 4.5) er 24 ml oralt 1 gang dagligt.

### *Dosisjustering*

Hvis efavirenz administreres sammen med voriconazol, skal vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og dosis af efavirenz skal reduceres med 50%, dvs. til 300 mg en gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol er ophørt, bør den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz administreres sammen med rifampicin til voksne, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at øge dosis af efavirenz til 800 mg/dag (se pkt. 4.5).

### *Børn og unge (3-17 år)*

Den anbefalede dosis af efavirenz oral opløsning i kombination med en PI'er og/eller NRTI'ere til patienter i alderen 3-17 år er anført i tabel 1. Efavirenz filmovertrukne tabletter må kun gives til børn, der med sikkerhed er i stand til at synke tabletter.

**Tabel 1**  
**Pædiatrisk dosis til indgivelse 1 gang dagligt**

Legemsvægt kg	Efavirenz oral opløsning (30 mg/ml)	
	Dosis (ml)	
	Børn 3 - < 5 år	Voksne og børn over 5 år
13 til < 15	12	9
15 til < 20	13	10
20 til < 25	15	12
25 til < 32,5	17	15
32,5 til < 40	-	17
≥ 40	-	24

### Særlige populationer

#### *Nyreinsufficiens*

Efavirenz' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens; mindre end 1% af en efavirenz dosis udskilles imidlertid uomdannet i urinen, så indvirkningen af nyreinsufficiens på eliminationen af efavirenz bør være minimal (se pkt. 4.4).

#### *Leverinsufficiens*

Patienter med mild leversygdom kan behandles med den normalt anbefalede dosis efavirenz. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for dosisrelaterede bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af efavirenz hos børn under 3 år, eller børn der vejer under 13 kg, er endnu ikke klarlagt. De på nuværende tidspunkt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en anbefaling til dosering.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller sekalealkaloider (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin), da konkurrence om CYP3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metabolismen. Dette kan

medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [fx hjerterytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression] (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationer samt reduceret klinisk effekt af efavirenz (se pkt. 4.5).

Patienter med:

- pludseligt dødsfald eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer i familien eller med alle andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.
- symptomatisk hjerterytmi i anamnesen eller klinisk relevant bradykardi eller kongestivt hjertesvigt ledsaget af nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion.
- alvorlig forstyrrelse af elektrolytbalancen, fx hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Patienter der tager lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmisk).

Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse malariamidler
- methadon.

Samtidig administration med elbasvir/grazoprevir på grund af de forventede signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Denne effekt skyldes en CYP3A4- eller P-gp-induktion forårsaget af efavirenz og forventes at medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Efavirenz må ikke bruges som eneste lægemiddel til behandling af hiv eller som eneste lægemiddel føjes til et svigtende regime. Resistent virus forekommer hurtigt, når efavirenz administreres som monoterapi. Ved valg af nyt antiretroviralt lægemiddel til anvendelse i kombination med efavirenz skal den potentielle, virale krydsresistens tages i betragtning (Se pkt. 5.1).

Efavirenz og en fastdosis-kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil bør ikke administreres samtidigt, medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (fx ved samtidig behandling med rifampicin).

Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.5).

Ved ordinerings af medicin til brug sammen med efavirenz bør lægen rådføre sig med det pågældende produktresumé.

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Hvis et eller flere antiretrovirale lægemidler i et kombinationsregime afbrydes på grund af mistanke om intolerance, skal samtidig seponering af alle antiretrovirale lægemidler alvorligt overvejes. De

antiretrovirale lægemidler skal reintroduceres på samme tid, efter symptomerne på intolerance er forsvundet. Intermitterende monoterapi og sekventiel reintroduktion af antiretrovirale lægemidler kan ikke tilrådes på grund af forøget risiko for selektion af resistent virus.

### Udslæt

Der er rapporteret let til moderat udslæt i kliniske studier med efavirenz, og dette forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos færre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, skal det også overvejes at afbryde behandlingen med andre antiretrovirale lægemidler for at undgå udvikling af resistent virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz er begrænset hos patienter, hvor behandling med andre antiretrovirale lægemidler fra NNRTI-klassen er blevet seponeret (se pkt. 4.8). Efavirenz bør ikke gives til patienter, som har haft en livstruende kutan reaktion (fx Stevens-Johnsons syndrom), mens de fik en anden NNRTI.

### Psykkiske symptomer

Der er indberettet psykiske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige psykiske bivirkninger. Specielt var alvorlig depression mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende opførsel og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer såsom svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relaterede til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

### Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænsede til, svimmelhed, søvnløshed, søvnighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede bivirkninger hos patienter i kliniske undersøgelser i behandling med efavirenz 600 mg dagligt (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis inden for de første 1 – 2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de første 2 – 4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke er indikatorer for, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiske symptomer.

Sent opstået neurotoksicitet, herunder ataksi og encefalopati (bevidsthedssvækkelse, forvirring, psykomotorisk afmatning, psykose, delirium) kan forekomme måneder til år efter start af behandling med efavirenz. Nogle tilfælde af sent opstået neurotoksicitet er forekommet hos patienter med CYP2B6 genetiske polymorfismer, som er forbundet med øgede koncentrationer af efavirenz på trods af standarddosering af STOCRIN. Patienter, der udviser tegn og symptomer på svære neurologiske bivirkninger, skal omgående evalueres for at vurdere muligheden for, om disse hændelser er relateret til brugen af efavirenz, og om seponering af STOCRIN er påkrævet.

### Kramper

Der er set krampeanfald hos patienter i efavirenzbehandling, disse patienter havde sædvanligvis krampeanfald i anamnesen. Patienter, som får krampestillende lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres i leveren, som fx phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmaniveauer. I en interaktionsundersøgelse sås lavere carbamazepin

plasmakoncentrationer, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

### Levertilfælde

Nogle få af de tilfælde af leversvigt, der er indberettet efter markedsføring, forekom hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzymene bør overvejes hos patienter uden hepatisk dysfunktion i anamnesen eller andre risikofaktorer.

### Forlænget QTc-interval

Der er set forlænget QTc-interval ved anvendelse af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Overvej alternativer til efavirenz, når dette administreres sammen med et lægemiddel med kendt risiko for *torsade de pointes*, eller når det administreres til patienter med høj risiko for at få *torsade de pointes*.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni fremkaldt af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

### Særlige populationer

#### *Leversygdom*

Efavirenz er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2) og bør ikke gives til patienter med moderat leverinsufficiens, da data er utilstrækkelige til at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. På grund af den omfattende cytokrom P450-medierede metabolisering af efavirenz og den begrænsede kliniske erfaring hos patienter med kronisk leverlidelse, skal der udvises forsigtighed ved administration af efavirenz til patienter med mild leverinsufficiens. Patienter bør monitoreres omhyggeligt med henblik på dosisrelaterede bivirkninger, specielt symptomer fra

nervesystemet. Der bør med jævne mellemrum udføres laboratorieundersøgelser med henblik på vurdering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Sikkerhed og effekt hos patienter med underliggende signifikant leversygdom er ikke fastlagt. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som får antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, inkl. kronisk aktiv hepatitis har øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom eller persisterende forhøjelser af serumtransaminaser til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet, skal fordelene ved fortsat behandling med efavirenz vurderes i forhold til de ukendte risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzymet. Ved samtidig antiviral behandling af Hepatitis B eller C, henvises til det pågældende produktresumé.

#### *Nyreinsufficiens*

Farmakokinetikken af efavirenz er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens; mindre end 1% af en efavirenzdosis udskilles imidlertid uomdannet i urinen, og indvirkningen af nyreinsufficiens på efavirenzeliminationen burde derfor være minimal (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring med patienter med svær nyreinsufficiens, og der anbefales omhyggelig sikkerhedsmonitoring i denne population.

#### *Ældre patienter*

Antallet af ældre patienter, der er vurderet i kliniske undersøgelser, er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter.

#### *Pædiatrisk population*

Efavirenz er ikke vurderet hos børn under 3 år eller børn, som vejer mindre end 13 kg. Det tyder på, at efavirenz' farmakokinetik kan være anderledes hos meget små børn. Af denne grund bør efavirenz oral opløsning ikke gives til børn under 3 år.

Udslæt er indberettet hos 26 ud af 57 børn (46%), der er blevet behandlet med efavirenz i løbet af en periode på 48 uger; udslættet var alvorligt hos tre patienter. Profylakse med passende antihistaminer forud for initiering af behandling med efavirenz hos børn kan overvejes.

#### Benzylalkohol (E1519)

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substrater for disse enzymer opnår muligvis lavere plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. *In vitro* hæmmer efavirenz også CYP3A4. Teoretisk kan efavirenz derfor i begyndelsen øge eksponeringen for CYP3A4-substrater, og forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9. Der er dog også blevet observeret hæmning *in vitro*, og nettoeffekten ved samtidig administration af substrater for disse enzymer er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Efavirenzeksponeringen kan være øget, når det gives sammen med lægemidler (fx ritonavir) eller føde (fx grapefrugtjuice), som hæmmer CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Lægemiddelstoffer eller naturlægemidler (fx *Ginkgo biloba* og perikon), der inducerer disse enzymer, kan medføre nedsat plasmakoncentration af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.4).

### QT-forlængende lægemidler

Efavirenz er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af lægemidler (der kan medføre forlænget QTc-interval og *torsade de pointes*) såsom: antiarytmika klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse malariamidler og methadon (se pkt. 4.3).

### Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

### Kontraindikationer ved samtidig brug

Efavirenz må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloïder (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Efavirenz må ikke administreres sammen med elbasvir/grazoprevir på grund af de forventede signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir som følge af induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner og som forventes at medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

### Perikon (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administration af efavirenz og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Plasmakoncentrationen af efavirenz kan reduceres ved samtidig anvendelse af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis patienten allerede tager perikon, skal dette seponeres, og de virale niveauer og evt. efavirenzkoncentrationen skal kontrolleres. Koncentrationen af efavirenz kan stige, når perikon seponeres, og det kan være nødvendigt at justere dosis. Perikons induktionsevne kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3).

### Andre interaktioner

Interaktion mellem efavirenz og proteasehæmmere, andre antiretrovirale lægemidler end proteasehæmmere og andre ikke-antiretrovirale lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigning vises som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔" og én gang hver 8. eller 12. time som "q8h" eller "q12h"). Hvis muligt vises 90% eller 95% konfidensinterval i parentes. Undersøgelserne er udført hos raske forsøgspersoner, hvis ikke andet er angivet.



**Tabel 2: Interaktion mellem efavirenz og andre lægemidler hos voksne**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Lægemidler mod hiv</b>		
<b>Proteasehæmmere (PI'er)</b>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) $C_{max}$ : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) $C_{min}$ : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administration af atazanavir og et NNRTI er nødvendig, bør det overvejes at øge dosis for både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/200 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔** (↓ 10 til ↑ 26) $C_{max}$ : ↔** (↓ 5 til ↑ 26) $C_{min}$ : ↑ 12** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs $C_{min}$ kan have negativ indflydelse på effekten af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt*/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)  *lavere end anbefalede doser. Tilsvarende resultater forventes ved de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % $C_{min}$ : ↓ 31 % $C_{max}$ : ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % $C_{min}$ : ↑ 17 % $C_{max}$ : ↑ 15 % (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir $C_{min}$ . Hvis efavirenz skal bruges i kombination med darunavir/ritonavir, bør darunavir/ritonavir-regime på 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Anbefales ikke, da eksponering over for begge PI'er forventes at være betydeligt nedsat.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir:  AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47)  <math>C_{min}</math>: ↓ 40 %  Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg dagligt. (CYP3A4-induktion)  Efavirenz:  Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>Selvom den kliniske betydning af nedsat indinavirkoncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir.</p>
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir:  AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32)<sup>b</sup>  <math>C_{max}</math>: ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26)<sup>b</sup>  <math>C_{min}</math>: ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59)<sup>b</sup>  Efavirenz:  Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.  Geometrisk gennemsnitligt <math>C_{min}</math> for indinavir (0,33 mg/l), når det blev givet sammen med ritonavir og efavirenz, var højere end det gennemsnitlige historiske <math>C_{min}</math> (0,15 mg/l), når indinavir blev givet alene ved 800 mg q8h. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 6) var indinavirs og efavirenz' farmakokinetik generelt sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se også ritonavir nedenfor.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz</p> <p>(400/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)</p> <p>(500/125 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Væsentligt fald i lopinavir-eksponering.</p> <p>Lopinavirkoncentrationer:  ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavirkoncentrationer:  Samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz.</p>	<p>Sammen med efavirenz bør en øgning af dosis for lopinavir/ritonavir blød kapsel eller oral opløsning på 33% overvejes (4 kapsler/~ 6,5 ml to gange dagligt i stedet for 3 kapsler/5 ml to gange dagligt).</p> <p>Forsigtighed tilrådes, da denne dosisjustering kan være utilstrækkelig hos nogle patienter. Dosering af lopinavir/ritonavirtabletter bør øges til 500/125 mg to gange dagligt, når de administreres sammen med efavirenz 600 mg én gang dagligt. Se også ritonavir nedenfor.</p>
Nelfinavir/efavirenz (750 q8h/600 mg én gang dagligt)	<p>Nelfinavir:  AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34)  <math>C_{max}</math>: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33)  Kombinationen var generelt veltolereret.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Ritonavir/efavirenz (500 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Ritonavir:  AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33)  AUC aften: ↔  C<sub>max</sub> morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38)  C<sub>max</sub> aften: ↔  C<sub>min</sub> morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)<sup>b</sup>  C<sub>min</sub> aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)<sup>b</sup>  (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme).</p> <p>Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzymen). Tilstrækkelige data vedrørende tolerans af efavirenz sammen med ritonavir 100 mg i lav dosis (én eller to gange dagligt) er ikke tilgængelige.</p>	Når efavirenz gives sammen med ritonavir i lav dosis, bør muligheden for stigning i incidensen af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes på grund af eventuel farmakodynamisk interaktion.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. Se også ritonavir ovenfor. Brug af efavirenz sammen med saquinavir som eneste proteasehæmmer anbefales ikke.
<b>CCR5-antagonist</b>		
Maraviroc/efavirenz (100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Maraviroc:  AUC<sub>12</sub>: ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51)  C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62)  Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen effekt forventes.</p>	Se produktresuméet for lægemiddel indeholdende maraviroc.
<b>Intergrasehæmmer af genoverførelse</b>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdoser/ -)	<p>Raltegravir:  AUC: ↓ 36%  C<sub>12</sub>: ↓ 21%  C<sub>max</sub>: ↓ 36%  (UGT1A1-induktion)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.
<b>NRTIer og NNRTIer</b>		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med efavirenz og NRTIer ud over lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproxil. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTIer metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme metaboliseringsenzymen og eliminationsveje.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
NNRTI'er/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to af NNRTI'erne ikke viste sig at være gunstig med hensyn til effektivitet og sikkerhed, anbefales samtidig administration af efavirenz og en anden NNRTI ikke.
<b>Lægemidler mod hepatitis C-virus</b>		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gange dagligt/600 mg en gang dagligt)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A-induktion – indvirkning på boceprevir) *0-8 timer Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller stigning i estimeret gennemsnitsratio på ≤25%	Boceprevirs plasmakoncentration faldt, når det blev administreret sammen med efavirenz. Den kliniske konsekvens af denne reduktion i boceprevirs dal-plasmakoncentration er ikke blevet vurderet direkte.
Telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg en gang dagligt)	Telaprevir (i forhold til 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir administreres samtidigt, skal der gives telaprevir 1,125 mg hver 8. time.
Simeprevir/efavirenz (150 mg en gang dagligt/600 mg en gang dagligt)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller en stigning på ≤25% (CYP3A4-induktion)	Samtidig administration af simeprevir og efavirenz resulterede i signifikant nedsat plasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i et tab af terapeutisk effekt af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og efavirenz frarådes.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Elbasvir/grazoprevir	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% <math>C_{max}</math>: ↓ 45%</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% <math>C_{max}</math>: ↓ 87%</p>	<p>Samtidig administration af STOCRIN og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir som følge af CYP3A4- eller P-gp-induktion (se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger).</p>
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	<p>Sofosbuvir: <math>C_{max}</math> ↑ 38%</p> <p>Velpatasvir AUC ↓ 53% <math>C_{max}</math> ↓ 47% <math>C_{min}</math> ↓ 57%</p> <p>Forventet: ↓ Voxilaprevir</p>	<p>Det er påvist, at administration af efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir sænker plasmakoncentrationen af velpatasvir signifikant som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i tab af terapeutisk effekt af velpatasvir. Selvom det ikke er undersøgt, forventes et tilsvarende fald i eksponeringen for voxilaprevir. Samtidig administration af STOCRIN og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se produktresuméerne for sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for yderligere oplysninger).</p>
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir</p>	<p>Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere information.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin/efavirenz (600 mg enkeltdosis/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Clarithromycin/efavirenz 500 mg q12h/400 mg én gang dagligt)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) $C_{max}$ : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Clarithromycins 14- hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) $C_{max}$ : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Udslæt forekom hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske betydning af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentration er ikke kendt. Alternativer til clarithromycin (fx azithromycin) kan overvejes. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (fx erythromycin)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
<b>Antimykobakterielle lægemidler</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) $C_{max}$ : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) $C_{min}$ : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige dosis rifabutin bør øges med 50%, når det administreres sammen med efavirenz. Overvej fordobling af rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen sammen med efavirenz. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages individuelle hensyn til tolerabilitet og virologisk respons ved dosisjustering (se pkt. 5.2).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Rifampicin/efavirenz (600 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Taget sammen med rifampicin kan øgning af efavirenz-dosis til 800 mg dagligt hos voksne, der vejer 50 kg eller derover, give samme eksponering som en daglig dosis på 600 mg taget uden rifampicin. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for rifampicin, inklusive 600 mg.
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/efavirenz (200 mg hver 12. time/600 mg én gang dagligt)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazol-koncentrationen: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk forandring.	Da dosisrekommandation for itraconazol ikke kan gives, bør alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Posaconazol/efavirenz --/400 mg én gang dagligt	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.
Voriconazol/efavirenz (200 mg to gange dagligt/400 mg én gang dagligt)  Voriconazol/efavirenz (400 mg to gange dagligt/300 mg én gang dagligt)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13)* C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53)* Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29)** C <sub>max</sub> : ↔** *sammenlignet med 200 mg alene to gange dagligt **sammenlignet med 600 mg alene én gang dagligt (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)	Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenz-dosis skal reduceres med 50%, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering for efavirenz genoptages.
Fluconazol/efavirenz (200 mg én gang dagligt/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Ketoconazol og andre imidazol-antimykotika	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
<b>Malariamidler</b>		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletter over 3 dage/600 mg en gang dagligt)	Artemether: AUC: ↓ 51 % $C_{max}$ : ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % $C_{max}$ : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % $C_{max}$ : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % $C_{max}$ : ↔ (CYP3A4-induktion)	Forsigtighed tilrådes når efavirenz og artemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria.
Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt)	Atovaquon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84) $C_{max}$ : ↓ 44 % (↓ 20 til ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65) $C_{max}$ : ↔	Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås.
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simeticon antacida/efavirenz (30 ml enkeltdosis/400 mg enkeltdosis) Famotidin/efavirenz (40 mg enkeltdosis/400 mg enkeltdosis)	Hverken aluminium/magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz.	Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) $C_{max}$ : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Disse forandringer anses ikke for at være klinisk signifikante.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.



Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning.	Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) $C_{max}$ : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) $C_{min}$ : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) $C_{max}$ : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) $C_{min}$ : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepin-koncentrationen: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationen: CYP3A4- og CYP2B6-induktion). Steady-state AUC, $C_{max}$ og $C_{min}$ for den aktive carbamazepinepoxid-metabolit forblev uændret. Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke undersøgt.	Dosisrekommendation kan ikke gives. Et alternativt antikonvulsivum bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentration bør monitoreres regelmæssigt.
Phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymet	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen for phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymet, kan eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med efavirenz.	Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP-isoenzymet, bør regelmæssig monitorering af antikonvulsiva-koncentrationen foretages.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på valproinsyres farmakokinetik.	Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI'er)</b>		
Sertralin/efavirenz (50 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) $C_{max}$ : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) $C_{min}$ : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) $C_{min}$ : ↔ (CYP3A4-induktion)	Øgning af sertralindosis bør baseres på klinisk respons. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Paroxetin/efavirenz (20 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. stærk CYP2D6-hæmmende virkning, forventes samme mangel på interaktion for fluoxetin.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>Noradrenalin og dopamin genoptagelseshæmmer</b>		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (som depot)/600 mg én gang dagligt]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør baseres på klinisk respons, men den maksimale anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
<b>ANTI-HISTAMINER</b>		
Cetirizin/efavirenz (10 enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Disse ændringer anses ikke for at være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Calciumantagonister</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 g én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Stigningen i efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for at være klinisk signifikant.	Dosisjustering af diltiazem bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for diltiazem). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt. Når efavirenz gives sammen med en calciumkanalblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan calciumkanalblokkerens plasmakoncentration potentielt blive reduceret.	Dosisjustering af calciumkanalblokkere bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for calciumkanalblokkeren). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER</b>		
<b>HMG Co-A reductasehæmmere</b>		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være påkrævet (se SPC for atorvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være påkrævet (se SPC for pravastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Simvastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC- eller C <sub>max</sub> -værdier.	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se SPC for simvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles i stor udstrækning uændret via fæces, interaktion med efavirenz forventes derfor ikke.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme). Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse påvirkninger er ikke kendt.	En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg enkeltdosis DMPA intramuskulært)	I en 3-måneders interaktionsundersøgelse af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i MPA's farmakokinetiske parametre mellem de forsøgspersoner, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz og de forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling. Lignende resultater blev observeret af andre investigatore, selvom MPA's plasmakoncentration varierede mere i den anden undersøgelse. I begge undersøgelser forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgspersoner, der fik efavirenz og DMPA, forenelig med suppression af ovulationen.	På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Der kan forventes nedsat eksponering for etonogestrel (CYP3A4-induktion). Der har efter markedsføring været enkelte rapporter om kontraceptivt svigt af etonogestrel hos efavirenz-eksponerede patienter.	Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Immunsuppressiva metaboliseres via CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Nedsat eksponering af det immunsuppressive lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz' eksponering.	Dosisjustering kan være nødvendig for det immunsuppressive lægemiddel. Tæt monitorering af de immunsuppressive koncentrationer anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>OPIOIDER</b>		
Methadon/efavirenz (stabil vedligeholdelse, 35-100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion). I en undersøgelse med hiv-inficerede brugere af intravenøse stoffer resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i nedsat plasmakoncentration af methadon og abstinenssymptomer. Methadondosis øgedes med gennemsnitligt 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	Samtidig administration med efavirenz bør undgås på grund af risikoen for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.3).
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af faldet i buprenorphineksponering udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorfin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt.

<sup>a</sup>90% konfidensinterval med mindre andet er angivet.

<sup>b</sup>95% konfidensinterval.

*Andre interaktioner:* Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Med nogle screenings-analyser er der blevet rapporteret falsk-positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz. I sådanne tilfælde anbefales det at udføre bekræftende analyser med en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kontraktion hos mænd og kvinder

Barrierekontraktion bør altid anvendes sammen med andre kontraktiva (fx orale eller andre hormonelle kontraktiva, se pkt. 4.5). Det anbefales at tage passende forholdsregler vedr. kontraktion i 12 uger efter seponering, da efavirenz har en lang halveringstid.

##### Graviditet

Efavirenz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver denne behandling. Kvinder i den fertile alder skal have foretaget graviditetstest, før behandling med efavirenz initieres (se pkt. 5.3).

Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocele, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med en fastdosis-kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

Fra juli 2013 har Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) modtaget prospektive rapporter om 904 graviditeter, der har været eksponeret for efavirenzholdige regimer i første trimester, og som

resulterede i 766 levendefødsler. Der blev rapporteret om ét barn med neuralrørsdefekt, og frekvensen og mønsteret for andre fødselsdefekter var de samme som hos børn, der havde været eksponeret for regimer uden efavirenz samt hos hiv-negative kontroller. Incidensen af neuralrørsdefekt i befolkningen generelt er 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødsler.

Misdannelser er set hos fostre fra efavirenzbehandlede aber (se pkt. 5.3).

### Amning

Efavirenz udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz hos nyfødte/spædbørn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med efavirenz. For at undgå overførsel af hiv anbefales det, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres børn under nogen omstændigheder.

### Fertilitet

Effekten af efavirenz på han- og hunrotters fertilitet er kun blevet vurderet ved doser, hvor der blev opnået systemisk lægemiddeleksponering, der svarede til eller lå under den eksponering, der opnås hos mennesker på baggrund af de anbefalede doser af efavirenz. I disse undersøgelser hæmmede efavirenz ikke parring eller fertilitet hos han- eller hunrotter (doser op til 100 mg/kg/to gange dagligt) og påvirkede ikke de behandlede hanrotters sperma eller afkom (doser op til 200 mg/to gange dagligt). Forplantningsevnen var ikke påvirket hos afkom af hunrotter, der havde fået efavirenz.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Efavirenz kan forårsage svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og/eller døsigthed. Patienterne skal informeres om at undgå potentielt farlige opgaver som fx at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Efavirenz er undersøgt hos mere end 9.000 patienter. Hos en undergruppe på 1.008 patienter, som fik 600 mg efavirenz dagligt i kombination med PI'ere og/eller NRTI'ere i kontrollerede kliniske undersøgelser, var de hyppigst rapporterede bivirkninger af mindst moderat sværhedsgrad, rapporteret hos mindst 5% af patienterne: Udslæt (11,6%), svimmelhed (8,5%), kvalme (8,0%), hovedpine (5,7%) og træthed (5,5%). De væsentligste bivirkninger i forbindelse med efavirenz er udslæt og symptomer fra nervesystemet (se pkt. 4.4). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis hurtigt efter initiering af behandling og forsvinder generelt efter de første 2-4 uger. Svære hudreaktioner som Stevens Johnsons syndrom og erythema multiforme; psykiske bivirkninger inklusive svær depression, selvmord og psykoselignende adfærd samt krampeanfald er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz.

Langtidssikkerhedsprofilen for regimer, der indeholder efavirenz, blev evalueret i en kontrolleret undersøgelse (006), hvor patienter behandlede med enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianvarighed 180 uger), eller efavirenz + indinavir (n = 415, medianvarighed 102 uger) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medianvarighed 76 uger). I dette studie var langtidsbrug af efavirenz ikke forbundet med nye sikkerhedsproblemer.

### Bivirkningstabel

Moderate eller mere alvorlige bivirkninger, hvor der mindst er en mulig forbindelse til behandlingsregimet (baseret på investigator tilskrivning), som er rapporteret i kliniske undersøgelser for efavirenz i anbefalede doser i kombinationsbehandling (n = 1.008) er anført nedenfor. I tabellen er også inkluderet bivirkninger i kursiv, som er set efter markedsføring i antiretrovirale behandlingsregimer med efavirenz. Frekvens defineres ved brug af følgende konvention: Meget

almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypertriglyceridæmi*
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi*
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Abnorme drømme, angst, depression, insomni*
Ikke almindelig	Affektlabilitet, aggression, konfusion, eufori, hallucinationer, mani, paranoia, <i>psykose</i> <sup>‡</sup> , suicidalforsøg, suicidaltanker, katatoni*
Sjælden	<i>Vrangforestillinger</i> <sup>**</sup> , <i>neuroser</i> <sup>**</sup> , <i>selvmord</i> <sup>***</sup>
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	<i>Cerebellar koordinations- og balanceforstyrrelse</i> <sup>‡</sup> , opmærksomhedsforstyrrelse (3,6%), svimmelhed 8,5%), hovedpine (5,7%), døsigthed (2,0%)*
Ikke almindelig	Agitation, amnesi, ataksi, unormal koordination, kramper, abnorm tankevirksomhed, <i>tremor</i> <sup>‡</sup>
Ikke kendt	Encefalopati
<b>Øjne</b>	
Ikke almindelig	Sløret syn
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	<i>Tinnitus</i> <sup>‡</sup> , vertigo
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	<i>Flushing</i> <sup>‡</sup>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Almindelig	Abdominale smerter, diarré, kvalme, opkastning.
Ikke almindelig	Pankreatit.

<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)*, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)*, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Ikke almindelig	Akut hepatitis
Sjælden	<i>Leversvigt<sup>***</sup></i>
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt (11,6%)*
Almindelig	Pruritus
Ikke almindelig	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
Sjælden	<i>Fotoallergisk dermatit<sup>†</sup></i>
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig	Gynækomasti
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Træthed

\*,<sup>†</sup>,<sup>\*\*\*</sup> Se pkt. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Oplysninger vedrørende overvågning efter markedsføring*

<sup>†</sup>Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring; hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske undersøgelser (n=3.969).

<sup>\*\*\*</sup>Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring, men blev ikke indberettet som lægemiddelrelaterede hændelser hos efavirenzbehandlede patienter i 16 kliniske undersøgelser. Hyppigheden "sjælden" blev defineret i henhold til vejledningen "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)" (rev. 2. september 2009) på basis af en estimeret øvre grænse for 95% konfidensintervallet for 0 hændelser på baggrund af det antal forsøgspersoner, der blev behandlet med efavirenz i disse kliniske undersøgelser (n=3.969).

##### *Udslæt*

I kliniske undersøgelser fik 26% af de patienter, der blev behandlet med 600 mg-efavirenz, hududslæt sammenlignet med 17% af de patienter, der blev behandlet i kontrolgrupperne. Hududslæt blev betragtet som behandlingsrelateret hos 18% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz. Svært udslæt optrådte hos færre end 1% af de efavirenzbehandlede patienter, og 1,7% ophørte med behandlingen på grund af udslæt. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%.

Udslættene er for det meste milde til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 2 uger efter påbegyndelsen af efavirenz-behandling. Hos de fleste patienter forsvinder udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Efavirenzbehandling kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, hvis efavirenzbehandling genoptages.

Erfaring med efavirenz hos patienter, som er ophørt med andre antiretrovirale lægemidler af NNRTI-gruppen, er begrænset. Hyppigheden af tilbagevendende udslæt efter skift fra behandling med



nevirapin til efavirenz, varierer fra 13 til 18% (primært baseret på retrospektive kohortedata fra publiceret litteratur), hvilket svarer til hyppigheden hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz i kliniske undersøgelser (se pkt. 4.4).

#### *Psykiske symptomer*

Der er indberettet alvorlige psykiske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. I kontrollerede undersøgelser var hyppigheden af specifikke, alvorlige psykiske bivirkninger:

	Efavirenzregime (n=1.008)	Kontrolregime (n=635)
- Svær depression	1,6%	0,6%
- Suicidale tanker	0,6%	0,3%
- Ikke-dødelige selvmordsforsøg	0,4%	0%
- Aggressiv adfærd	0,4%	0,3%
- Paranoide reaktioner	0,4%	0,3%
- Maniske reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have en større risiko for disse alvorlige, psykiske bivirkninger med en hyppighed for hver af de ovennævnte hændelser, der varierer fra 0,3% for maniske reaktioner til 2,0% for både svær depression og suicidale tanker. Der har ligeledes efter markedsføring været indberetninger om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende adfærd og katatoni.

#### *Symptomer fra nervesystemet*

I kliniske, kontrollerede undersøgelser var de hyppigt indberettede bivirkninger bl.a. følgende: Svimmelhed, søvnløshed, døsighed, nedsat koncentrationsevne og unormal drømmeaktivitet. 19% af patienterne oplevede symptomer fra nervesystemet af moderat til svær intensitet (heraf 2% af svær intensitet) sammenlignet med 9% af de patienter (heraf 1% af svær intensitet), der fik kontrolregimerne. I kliniske undersøgelser ophørte 2% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz med behandlingen på grund af sådanne symptomer.

Symptomer fra nervesystemet debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1 - 2 behandlingsdage og forsvinder i reglen efter de første 2 - 4 uger. I en undersøgelse med ikke-inficerede frivillige forsøgspersoner var der for et repræsentativt symptom fra nervesystemet en median tid indtil debut på 1 time efter dosering og en medianvarighed på 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan forekomme hyppigere, hvis efavirenz indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration af efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer og kan anbefales i de første uger af behandlingen samt hos patienter, der fortsat får disse symptomer (se pkt. 4.2). Dosisreduktion eller deling af daglig dosis er ikke vist at være en fordel.

Analyse af langtidsdata viste, at efter 24 ugers behandling var hyppigheden af nye symptomer fra nervesystemet hos efavirenzbehandlede patienter generelt den samme som i kontrolgruppen.

Efter markedsføring er der rapporteret om ataksi og encefalopati forbundet med høje koncentrationer af efavirenz, som er opstået måneder til år efter start af behandling med efavirenz (se pkt. 4.4).

#### *Leversvigt*

Nogle få af indberetningerne om leversvigt, der er kommet efter markedsføring, herunder tilfælde hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer, var karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde medførte transplantation eller død.

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Unormale laboratorieprøver*

**Leverenzymmer:** Der sås forhøjelser af ASAT og ALAT til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet (ULN) hos 3% af 1.008 patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz (5-8% efter langtidsbehandling i Undersøgelse 006). Lignende forhøjelser blev set hos patienter, der blev behandlet med kontrolregimer (5% efter langtidsbehandling). Der sås forhøjelser af GGT til mere end fem gange ULN hos 4% af alle patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz og hos 1,5-2% af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimerne (7% af de efavirenzbehandlede patienter og 3% patienter i kontrolgruppen efter langtidsbehandling). Isolerede forhøjelser af GGT hos patienter, som får efavirenz, kan vise enzyminduktion. I langtidsundersøgelsen (006) afbrød 1% af patienterne i hver af behandlingsarmene behandlingen pga. problemer fra lever eller galdeveje.

**Amylase:** I en undergruppe på 1.008 patienter i en klinisk undersøgelse, blev der set asymptomatiske stigninger i serumamylase niveauet, til mere end 1,5 gange den øvre normalgrænse hos 10% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz og 6% af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimer. Den kliniske betydning af den asymptomatiske stigning af serumamylase kendes ikke.

### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Hos børn var bivirkningerne generelt de samme som hos voksne patienter. Der rapporteredes oftere om udslæt hos børn (i en klinisk undersøgelse, der omfattede 57 børn, som fik efavirenz i en periode på 48 uger, blev der rapporteret om udslæt hos 46%) og var oftere mere omfattende end hos voksne (alvorligt udslæt blev rapporteret hos 5,3% af børnene). Profylakse med passende antihistaminer før opstart af behandling med efavirenz til børn bør overvejes. Skønt det er svært at vurdere symptomer i nervesystemet hos yngre børn, synes frekvensen at være mindre hos børn, og symptomerne var generelt milde. I en undersøgelse, der omfattede 57 børn, oplevede 3,5% symptomer fra nervesystemet af moderat intensitet, fortrinsvis svimmelhed. Ingen børn havde alvorlige symptomer og det var heller ikke nødvendigt at stoppe behandlingen på grund af symptomer i nervesystemet. Diarré sås hos 19 (32%) børn i alderen 3 – 8 years, som fik efavirenz oral opløsning sammen med nelfinavir (20 – 30 mg/kg 3 gange om dagen) og en eller flere NRTIere.

### Andre særlige populationer

#### *Leverenzymmer hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B eller C*

I langtidsdata fra undersøgelse 006 var 137 patienter i regimer, der indeholder efavirenz (median behandlingsvarighed 68 uger), og 84 patienter i kontrolregimer (median behandlingsvarighed 56 uger) seropositive ved screening for hepatitis B (overfladeantigen-positive) og/eller C (hepatitis C antistof positive). Blandt co-inficerede patienter i undersøgelse 006 steg ASAT mere end fem gange ULN hos 13% af de patienter, der fik efavirenz, og hos 7% af patienterne i kontrolgruppen, og ALAT steg mere end fem gange ULN hos henholdsvis 20% og 7%. Blandt de co-inficerede patienter stoppede 3% i efavirenz-gruppen og 2% i kontrolgruppen på grund af leversygdom (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Nogle patienter, der ved et uheld har taget 600 mg 2 gange dagligt, har rapporteret forøgede symptomer fra nervesystemet. Én patient oplevede ufrivillige muskelkontraktioner.

Behandling af overdosis med efavirenz bør bestå i almindelige, støttende foranstaltninger inklusive monitorering af objektive symptomer og observation af patientens kliniske tilstand. Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale lægemidler til systemisk brug. Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere. ATC kode: J05A G03

#### Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI'er af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 reverse transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant hiv-2 RT eller cellulære DNA-polymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Kardiologisk elektrofysiologi

Virningen af efavirenz på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, positivt og placebo-kontrolleret QT-overkrydsningsstudie med faste enkeltsekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger, hos 58 raske forsøgspersoner beriget for CYP2B6 polymorfismer. Middel  $C_{\max}$  for efavirenz hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 \*6/\*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage var 2,25 gange middel  $C_{\max}$ , der sås hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 \*1/\*1. Der var et positivt forhold mellem koncentrationen af efavirenz og forlængelsen af QTc-intervallet. På baggrund af forholdet mellem koncentration og QTc-interval er den gennemsnitlige forlængelse af QTc-intervallet og dets øvre grænse for 90%-konfidensintervallet 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6\*6/\*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage (se pkt. 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Den frie koncentration af efavirenz, der er nødvendig for 90–95% hæmning af vildtype- eller zidovudinresistente laboratorieisolater og kliniske isolater *in vitro* var fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinier, perifere mononukleare blodlegemer (PBMCer) og makrofag-/monocytkulturer.

#### Resistens

Ved cellekultur var potensen af efavirenz over for virusvarianter med aminosyresubstitutioner på positionerne 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitutioner i proteasen lig den, der sås over for vildtype-virusstammer. De enkelte substitutioner, der resulterede i den største resistens over for efavirenz ved cellekultur, svarer til en leucin-til-isoleucin forandring på position 100 (L100I, 17 til 22 gange så stor resistens) og en lysin-til-asparagin på position 103 (K103N, 18 til 33 gange så stor resistens). Mere end 100 gange mindre følsomhed sås over for hiv-varianter, der eksprimerer K103N foruden andre aminosyresubstitutioner i RT.

K103N var den hyppigst sete RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede markant reboundfænomen af virus i blodet i løbet af kliniske undersøgelser af efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutation blev observeret hos 90% af de patienter, som

fik efavirenz, og som havde virologisk svigt. Der blev også observeret substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225, men med lavere frekvenser og ofte kun i kombination med K103N. Mønstret for aminosyresubstitutioner i RT, der er forbundet med resistens over for efavirenz, var uafhængigt af de andre antivirale lægemidler, der anvendtes i kombination med efavirenz.

### Krydsresistens

Ved cellekultur viste krydsresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin, at K103N-substitutionen giver tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'ere. To ud af tre undersøgte delavirdinresistente, kliniske isolater var krydsresistente over for efavirenz og indeholdt K103N-substitutionen. Et tredje isolat, som var bærer af en substitution på position 236 af RT, var ikke krydsresistent over for efavirenz.

Virale isolater, der er indhentet fra PBMC'er fra patienter inkluderet i kliniske efavirenzundersøgelser, som viste tegn på behandlingssvigt (reboundfænomen af virus i blodet) blev vurderet med henblik på følsomhed over for NNRTI'ere. Tretten isolater, der tidligere var beskrevet som efavirenzresistente, var også resistente over for nevirapin og delavirdin. Man fandt, at 5 af disse NNRTI-resistente isolater havde K103N- eller en valin-til-isoleucin-substitution på position 108 (V108I) i RT. Tre af de testede efavirenz-behandlingsvigtisolater forblev følsomme over for efavirenz ved cellekultur og var også følsomme over for nevirapin og delavirdin.

Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere er lille på grund af de forskellige enzymmål, der er involverede. Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'ere er lille på grund af de forskellige bindingssteder på målet og virkningsmekanismen.

### Klinisk virkning

Efavirenz er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser med patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige CD4 tal < 50 celler/mm<sup>3</sup> eller med PI- eller NNRTI-behandlede patienter. Klinisk erfaring i kontrollerede undersøgelser med kombinationer, der inkluderede didanosin eller zalcitabin, er begrænset.

To kontrollerede undersøgelser (006 og ACTG 364) af ca. 1 års varighed med efavirenz i kombination med NRTI'ere og/eller PI'ere har vist en reduktion i mængden af virus i blodet til under detektionsgrænsen i assayet og stigning i CD4 lymfocytter hos antiretroviral behandlingsnaive og NRTI-behandlede hiv-inficerede patienter. Undersøgelse 020 viste lignende aktivitet hos NRTI-behandlede patienter i 24 uger. I disse undersøgelser var efavirenz-dosis 600 mg en gang dagligt; indinavirdosis på 1.000 mg hver 8. time blev anvendt i kombination med efavirenz, og 800 mg hver 8. time blev anvendt uden efavirenz. Nelfinavirdosis var 750 mg 3 gange daglig. Standarddoserne af NRTI'ere, givet hver 12. time, blev anvendt i hvert af disse studier.

*Undersøgelse 006*, en randomiseret, ublindt undersøgelse, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI'ere eller PI'ere. Det gennemsnitlige CD4 celledetal ved *baseline* var 341 celler/mm<sup>3</sup>, og gennemsnitligt hiv-RNA niveau var 60.250 kopier/ml. I Tabel 3 ses effektresultaterne for Undersøgelse 006, for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (non-completer lig med failure analysen [NC = F]), blev patienter, der udgik af studiet tidligt uanset grund, patienter som manglede en hiv-RNA måling, som enten var forudgået eller blev efterfulgt af en måling over assaygrænsen, formodet at have hiv-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml på de manglende tidspunkter.

**Tabel 3: Effekteresultat for undersøgelse 006**

	n	Responshyppigheder (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra <i>baseline</i> -CD4 celletal
		< 400 kopier/ml (95% C.I.) <sup>b</sup>	<50 kopier/ml (95% C.I.) <sup>b</sup>	Celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M.) <sup>c</sup>
Behandlings- regime <sup>d</sup>		48 uger	48 uger	48 uger
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)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure

<sup>b</sup> C.I., konfidensinterval.

<sup>c</sup> S.E.M. Standard afvigelse på middelværdi

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin, 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Langtidsresultater efter 168 uger i Undersøgelse 006 (160 patienter fuldførte undersøgelsen med EFV+IDV, 196 med EFV+ZDV+3TC og 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) tyder på varigt respons med hensyn til mængden af patienter med hiv RNA < 400 kopier/ml, hiv RNA < 50 kopier/ml og med hensyn til middelændring fra *baseline* af CD4 celletal.

Effekteresultater for undersøgelse ACTG 364 og 020 kan ses i tabel 4. Undersøgelse ACTG 364 omfattede 196 patienter, som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Undersøgelse 020 omfattede 327 patienter som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Lægen kunne skifte patienternes NRTI regime ved indgangen til studiet. Responstraten var højest for de patienter, som skiftede NRTI'ere.

**Tabel 4: Effekteresultater for undersøgelse ACTG 364 og 020**

Undersøgelsesnr./ Behandlingsregimer <sup>**b</sup>	n	Responshyppigheder (NC = F <sup>**a</sup> ) Plasma hiv-RNA				Middelændring fra <i>baseline</i> -CD4 celletal	
		%	(95% C.I.) <sup>**c</sup>	%	(95% C.I.)	celler/mm <sup>3</sup>	(S.E.M.) <sup>**d</sup>
Undersøgelse ACTG 364 48 uger		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTI'ere	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI'ere	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI'ere	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Undersøgelse 020 24 uger		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTI'ere	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI'ere	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fuldførte = afsluttet

<sup>b</sup> EFT, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transkriptasehæmmer; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons

<sup>d</sup> S.E.M., Standard afvigelse på middelværdi

--- Ikke udført

### Pædiatrisk population

ACTG 382 er en igangværende ukontrolleret undersøgelse af 57 NRTI-behandlede, pædiatriske patienter (3 - 16 år), som beskriver farmakokinetik, antiviral aktivitet og sikkerhed af efavirenz i kombination med nelfinavir (20 - 30 mg/kg indgivet 3 gange om dagen) og et eller flere NRTI'ere.

Initialdosis af efavirenz svarede til en dosis på 600 mg (justeret efter kalkuleret kropsstørrelse baseret på vægt). Responshyppigheden, der er baseret på NC = F analyse af den procentdel af patienter med plasma hiv-RNA < 400 kopier/ml efter 48 uger var 60% (95%, C.I. 47, 72) og 53% (C.I. 40, 66), der er baseret på procentdelen af patienter med plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml. Middel CD4 celltallene øgedes med  $63 \pm 34,5$  celler/mm<sup>3</sup> fra *baseline*. Varigheden af respons lignede varigheden af respons hos voksne patienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer på 1,6 - 9,1 µM blev nået senest 5 timer efter orale enkelt-doser på 100 - 1.600 mg, der blev indgivet til ikke-inficerede frivillige. Der blev set dosisrelaterede stigninger i C<sub>max</sub> og AUC for doser på op til 1.600 mg. Stigningerne var mindre end proportionale, hvilket tyder på formindsket absorption ved højere doser. Tiden indtil peak plasmakoncentrationer (3 - 5 timer) ændredes ikke efter multiple doseringer, og steady-state plasmakoncentrationerne blev nået på 6 - 7 dage.

For hiv-inficerede patienter i steady-state var middel-C<sub>max</sub>, middel-C<sub>min</sub> og middel-AUC lineære ved en daglig dosis på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 patienter, der fik efavirenz 600 mg 1 gang dagligt, var det gennemsnitlige steady-state C<sub>max</sub>  $12,9 \pm 3,7$  µM (29%) [gennemsnit ± S.D. (% C.V.)], steady-state C<sub>min</sub>  $5,6 \pm 3,2$  µM (57%) og AUC  $184 \pm 73$  µM·t (40%).

### Virkning af mad

AUC og C<sub>max</sub> 240 mg efavirenz oral opløsning hos ikke-inficerede voksne frivillige blev forøget med henholdsvis 30% og 43%, når dosen blev givet sammen med henholdsvis et måltid med stort fedtindhold og under faste.

### Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (cirka 99,5 - 99,75%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 9), som fik efavirenz 200 - 600 mg 1 gang dagligt i mindst 1 måned, lå koncentrationerne i cerebrospinalvæsken mellem 0,26 til 1,19% (gennemsnit 0,69%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Denne procentdel er ca. 3 gange højere end den ikke-proteinbundne (frie) fraktion af efavirenz i plasma.

### Biotransformation

Humane undersøgelser og *in vitro*-undersøgelser med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-undersøgelserne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmede P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-undersøgelser hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

Efavirenz plasmaeksponering kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isoenzymet. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendte; muligheden for øget hyppighed af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200 - 400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22 - 42% lavere) end forudset samt kortere halveringstid sammenlignet med enkelt-dosisadministration (se

nedenfor). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponeringen for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduceres ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 2). Selvom *in vitro* data antyder, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modstridende rapporter om både øget og nedsat eksponering for substrater af disse enzymer ved samtidig administration af efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten ved samtidig administration er ikke klarlagt.

### Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang halveringstid på mindst 52 timer efter enkeltdoser og 40 - 55 timer efter multiple doser. Ca. 14 – 34% af en isotopmærket dosis af efavirenz blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

### Leverinsufficiens

I en undersøgelse med enkeltdosering blev halveringstiden fordoblet hos den enkelte patient med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C), hvilket indikerer en risiko for en langt større grad af akkumulering. En undersøgelse med multiple doser viste ingen signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik hos patienter med mild leverinsufficiens (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontrolgrupperne. Der var ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om moderat eller svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse B eller C) påvirker efavirenz' farmakokinetik.

### Køn, race, ældre

Selvom begrænsede data tyder på, at kvinder samt patienter fra Asien og Stillehavsøerne har højere påvirkningsgrad af efavirenz, synes deres tolerabilitet af efavirenz ikke at være mindre. Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser hos ældre.

### Pædiatrisk population

Hos 17 pædiatriske patienter, som fik en test oral opløsning svarende til den formulering, der markedsføres og justeret på basis af legemsstørrelse til at svare til en 600 mg kapsel dosis til voksne, var steady-state  $C_{max}$  11,8  $\mu\text{M}$ , steady-state  $C_{min}$  var 5,2  $\mu\text{M}$  og AUC var 188  $\mu\text{M}\cdot\text{t}$ . I en subgruppe med 6 regimen-kompliante børn i aldersgruppen 3 - 5 år, var det gennemsnitlige AUC 147  $\mu\text{M}\cdot\text{t}$ , hvilket var 23% lavere end forventet. Dosisanbefalingerne i Tabel 1 inkluderer derfor en højere dosis efavirenz oral opløsning til disse mindre børn.

## **5.3 Non-klinske sikkerhedsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

Efavirenz inducerede føtal resorption hos rotter. Der er set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis der resulterede i efavirenzkoncentrationer i plasma lig dem set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenzbehandlede rotter og kaniner.

Der er set biliær hyperplasi hos cynomolgusaber, der havde fået efavirenz i  $\geq 1$  år i en dosis, der resulterede i middel-AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik anbefalet dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i  $\geq 1$  år, ved doser der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved anbefalet dosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karcinogenicitetsundersøgelser har vist øget incidens af hepatiske og pulmonære tumorer hos hunnus, men ikke hos hannus. Hverken mekanismen for tumordannelse eller den potentielle relevans for mennesker er kendt.

Karcinogenicitetsundersøgelser på hanmus samt han- og hunrotter var negative. Selvom det karcinogene potentiale hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data at efavirenz' kliniske fordele opvejer det karcinogene potentiale hos mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Triglycerider, middelkædelængde  
Benzoesyre (E210)  
Jordbær/mintsmag [indeholder benzylalkohol (E1519) og propylenglycol (E1520)]

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter anbrud: 1 måned.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-flasker med børnesikret polypropylenlåg indeholdende 180 ml oral opløsning. En oral sprøjte med adapter til at sætte i flaskens hals følger med kartonen.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. maj 1999  
Dato for seneste fornyelse: 23. april 2014



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter  
STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter  
STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 249,6 mg lactose (som monohydrat).

STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg efavirenz.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 20,8 mg lactose (som monohydrat).

STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg efavirenz.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 83,2 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter  
Mørkegule, kapselformede, præget med "225" på den ene side.

STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter  
Gule, runde, præget med "113" på den ene side.

STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter  
Gule, runde, præget med "223" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

STOCRIN er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefekt-virus-1 (hiv-1)-inficerede voksne, unge og børn fra 3 år og opefter.

STOCRIN er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige patienter med CD4 tal  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup>, eller efter svigtende effekt af proteasehæmmerregimer (PI). Selvom der ikke er dokumenteret krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere, er der i øjeblikket ikke tilstrækkelige data med hensyn til effekten af efterfølgende brug af PI-baseret kombinationsbehandling efter svigtende effekt af regimer, der inkluderer STOCRIN.

For et resumé af kliniske og farmakodynamiske oplysninger se pkt. 5.1.

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

### Dosering

Efavirenz skal gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

For at forbedre tolerabiliteten af bivirkninger fra nervesystemet anbefales dosering ved sengetid (se pkt. 4.8).

#### *Voksne*

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med nukleosidanaloge reverse transkriptasehæmmere (NRTI'ere) med eller uden en PI'er (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt 1 gang dagligt.

#### *Dosisjustering*

Hvis efavirenz administreres sammen med voriconazol, skal vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og dosis af efavirenz skal reduceres med 50%, dvs. til 300 mg en gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol er ophørt, bør den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz administreres sammen med rifampicin til voksne, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at øge dosis af efavirenz til 800 mg/dag (se pkt. 4.5).

#### *Børn og unge (3-17 år)*

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med en PI'er og/eller NRTI'ere til patienter i alderen 3–17 år er anført i tabel 1. Efavirenz tabletter må kun gives til børn, der med sikkerhed er i stand til at synke tabletter.

**Tabel 1**  
**Pædiatrisk dosis til indgivelse 1 gang dagligt**

Legemsvægt Kg	Efavirenz Dosis (mg)*
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400
≥ 40	600

\*Efavirenz findes som 50 mg, 200 mg og 600 mg filmovertrukne tabletter.

### Særlige populationer

#### *Nyreinsufficiens*

Efavirenz' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens; mindre end 1% af en efavirenz dosis udskilles imidlertid uomdannet i urinen, så indvirkningen af nyreinsufficiens på eliminationen af efavirenz bør være minimal (se pkt. 4.4).

#### *Leverinsufficiens*

Patienter med mild leversygdom kan behandles med den normalt anbefalede dosis efavirenz. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for dosisrelaterede bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af efavirenz hos børn under 3 år, eller børn der vejer under 13 kg, er endnu ikke klarlagt. De på nuværende tidspunkt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en anbefaling til dosering.

### Administration

Det anbefales, at STOCRIN tages på tom mave. De forhøjede koncentrationer af efavirenz, som er observeret efter administration af STOCRIN sammen med mad, kan føre til en øgning i bivirkningsfrekvensen (se pkt. 4.4 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller sekalealkaloide (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin), da konkurrence om CYP3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metabolismen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [fx hjertearytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression] (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationer samt reduceret klinisk effekt af efavirenz (se pkt. 4.5).

Patienter med:

- pludseligt dødsfald eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer i familien eller med alle andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.
- symptomatisk hjertearytmi i anamnesen eller klinisk relevant bradykardi eller kongestivt hjertesvigt ledsaget af nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion.
- alvorlig forstyrrelse af elektrolytbalancen, fx hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Patienter der tager lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmisk).

Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse malariamidler
- methadon.

Samtidig administration med elbasvir/grazoprevir på grund af de forventede signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Denne effekt skyldes en CYP3A4- eller P-gp-induktion forårsaget af efavirenz og forventes at medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Efavirenz må ikke bruges som eneste lægemiddel til behandling af hiv eller som eneste lægemiddel føjes til et svigtende regime. Resistent virus forekommer hurtigt, når efavirenz administreres som monoterapi. Ved valg af nyt antiretroviralt lægemiddel til anvendelse i kombination med efavirenz skal den potentielle, virale krydsresistens tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Efavirenz og en fastdosis-kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil bør ikke administreres samtidigt, medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (fx ved samtidig behandling med rifampicin).

Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.5).

Ved ordinerings af medicin til brug sammen med efavirenz bør lægen rådføre sig med det pågældende produktresumé.

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Hvis et eller flere antiretrovirale lægemidler i et kombinationsregime afbrydes på grund af mistanke om intolerance, skal samtidig seponering af alle antiretrovirale lægemidler alvorligt overvejes. De antiretrovirale lægemidler skal reintroduceres på samme tid, efter symptomerne på intolerance er forsvundet. Intermitterende monoterapi og sekventiel reintroduktion af antiretrovirale lægemidler kan ikke tilrådes på grund af forøget risiko for selektion af resistent virus.

### Udslæt

Der er rapporteret let til moderat udslæt i kliniske studier med efavirenz, og dette forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos færre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, skal det også overvejes at afbryde behandlingen med andre antiretrovirale lægemidler for at undgå udvikling af resistent virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz er begrænset hos patienter, hvor behandling med andre antiretrovirale lægemidler fra NNRTI-klassen blev seponeret (se pkt. 4.8). Efavirenz bør ikke gives til patienter, som har haft livstruende kutan reaktion (fx Stevens-Johnsons syndrom), mens de fik en anden NNRTI.

### Psykiske symptomer

Der er indberettet psykiske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige psykiske bivirkninger. Specielt var alvorlig depression mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende opførsel og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer såsom svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relaterede til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

### Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænsede til, svimmelhed, søvnløshed, søvnighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede bivirkninger hos patienter i kliniske undersøgelser i behandling med efavirenz 600 mg dagligt (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis inden for de første 1 - 2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de

første 2 - 4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke er indikatorer for, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiske symptomer.

Sent opstået neurotoksicitet, herunder ataksi og encefalopati (bevidsthedssvækkelse, forvirring, psykomotorisk afmatning, psykose, delirium) kan forekomme måneder til år efter start af behandling med efavirenz. Nogle tilfælde af sent opstået neurotoksicitet er forekommet hos patienter med CYP2B6 genetiske polymorfismer, som er forbundet med øgede koncentrationer af efavirenz på trods af standarddosering af STOCRIN. Patienter, der udviser tegn og symptomer på svære neurologiske bivirkninger, skal omgående evalueres for at vurdere muligheden for, om disse hændelser er relateret til brugen af efavirenz, og om seponering af STOCRIN er påkrævet.

### Kramper

Der er set krampeanfald hos patienter i efavirenzbehandling, disse patienter havde sædvanligvis krampeanfald i anamnesen. Patienter, som får krampestillende lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres i leveren, som fx phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmaniveauer. I en interaktionsundersøgelse sås lavere carbamazepin plasmakoncentrationer, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

### Levertilfælde

Nogle få af de tilfælde af leversvigt, der er indberettet efter markedsføring, forekom hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzymene bør overvejes hos patienter uden hepatisk dysfunktion i anamnesen eller andre risikofaktorer.

### Forlænget QTc-interval

Der er set forlænget QTc-interval ved anvendelse af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Overvej alternativer til efavirenz, når dette administreres sammen med et lægemiddel med kendt risiko for *torsade de pointes*, eller når det administreres til patienter med høj risiko for at få *torsade de pointes*.

### Virkning af mad

Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksposeringen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningshyppighed (se pkt. 4.8). Det anbefales, at efavirenz tages på tom mave, helst ved sengetid.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni fremkaldt af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

## Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

## Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter der befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

## Særlige populationer

### *Lever sygdom*

Efavirenz er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2) og bør ikke gives til patienter med moderat leverinsufficiens, da data er utilstrækkelige til at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. På grund af den omfattende cytokrom P450-medierede metabolisme af efavirenz og den begrænsede kliniske erfaring hos patienter med kronisk leverlidelse, skal der udvises forsigtighed ved administration af efavirenz til patienter med mild leverinsufficiens. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt med henblik på dosisrelaterede bivirkninger, specielt symptomer fra nervesystemet. Der bør med jævne mellemrum udføres laboratorieundersøgelser med henblik på vurdering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Sikkerhed og effekt hos patienter med underliggende signifikant leversygdom er ikke fastlagt. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som får antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, inkl. kronisk aktiv hepatitis har øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom eller persisterende forhøjelser af serumtransaminaser til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet, skal fordelene ved fortsat behandling med efavirenz vurderes i forhold til de ukendte risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzymet. Ved samtidig antiviral behandling af Hepatitis B eller C, henvises til det pågældende produktresumé.

### *Nyreinsufficiens*

Farmakokinetikken af efavirenz er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens; mindre end 1% af en efavirenz dosis udskilles imidlertid uomdannet i urinen, og indvirkningen af nyreinsufficiens på efavirenz eliminationen burde derfor være minimal (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring med patienter med svær nyreinsufficiens, og der anbefales omhyggelig sikkerhedsmonitoring i denne population.

### *Ældre patienter*

Antallet af ældre patienter, der er vurderet i kliniske undersøgelser, er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter.

### *Pædiatrisk population*

Efavirenz er ikke vurderet hos børn under 3 år eller børn, som vejer mindre end 13 kg. Derfor bør efavirenz ikke gives til børn under 3 år.

Udslæt er indberettet hos 26 ud af 57 børn (46%), der er blevet behandlet med efavirenz i løbet af en periode på 48 uger; udslættet var alvorligt hos tre patienter. Profylakse med passende antihistaminer forud for initiering af behandling med efavirenz hos børn kan overvejes.

### Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. Personer med disse sygdomme kan tage efavirenz oral opløsning, som er lactosefri.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet og anses i det væsentlige for at være natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substrater for disse enzymer opnår muligvis lavere plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. *In vitro* hæmmer efavirenz også CYP3A4. Teoretisk kan efavirenz derfor i begyndelsen øge eksponeringen for CYP3A4-substrater, og forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9. Der er dog også blevet observeret hæmning *in vitro*, og nettoeffekten ved samtidig administration af substrater for disse enzymer er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Efavirenzekspoeningen kan være øget, når det gives sammen med lægemidler (fx ritonavir) eller føde (fx grapefrugtjuice), som hæmmer CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Lægemiddelstoffer eller naturlægemidler (fx *Ginkgo biloba* og perikon), der inducerer disse enzymer, kan medføre nedsat plasmakoncentration af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.4).

### *QT-forlængende lægemidler*

Efavirenz er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af lægemidler (der kan medføre forlænget QTc-interval og *torsade de pointes*) såsom: antiarytmika klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse malariamidler og methadon (se pkt. 4.3).

### Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

### Kontraindikationer ved samtidig brug

Efavirenz må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloïder (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Efavirenz må ikke administreres sammen med elbasvir/grazoprevir på grund af de forventede signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir som følge af induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner og som forventes at medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).



### Perikon (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administration af efavirenz og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Plasmakoncentrationen af efavirenz kan reduceres ved samtidig anvendelse af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis patienten allerede tager perikon, skal dette seponeres, og de virale niveauer og evt. efavirenzkoncentrationen skal kontrolleres. Koncentrationen af efavirenz kan stige, når perikon seponeres, og det kan være nødvendigt at justere dosis. Perikons induktionsevne kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3).

### Andre interaktioner

Interaktion mellem efavirenz og proteasehæmmere, andre antiretrovirale lægemidler end proteasehæmmere og andre ikke-antiretrovirale lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigning vises som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔" og én gang hver 8. eller 12. time som "q8h" eller "q12h"). Hvis muligt vises 90% eller 95% konfidensinterval i parentes. Undersøgelserne er udført hos raske forsøgspersoner, hvis ikke andet er angivet.

**Tabel 2: Interaktion mellem efavirenz og andre lægemidler hos voksne**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Lægemidler mod hiv</b>		
<b>Proteasehæmmere (PI'er)</b>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administration af atazanavir og et NNRTI er nødvendig, bør det overvejes at øge dosis for både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/200 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C <sub>min</sub> kan have negativ indflydelse på effekten af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt*/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)  *lavere end anbefalede doser. Tilsvarende resultater forventes ved de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis efavirenz skal bruges i kombination med darunavir/ritonavir, bør darunavir/ritonavir-regime på 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Anbefales ikke, da eksponering over for begge PI'er forventes at være betydeligt nedsat.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir:  AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47)  C<sub>min</sub>: ↓ 40 %  Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg dagligt.  (CYP3A4-induktion)  Efavirenz:  Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>Selvom den kliniske betydning af nedsat indinavirkoncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir.</p> <p>Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p>
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir:  AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32)<sup>b</sup>  C<sub>max</sub>: ↓ 17 % (↓ 6 til ↓ 26)<sup>b</sup>  C<sub>min</sub>: ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59)<sup>b</sup>  Efavirenz:  Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.  Geometrisk gennemsnitligt C<sub>min</sub> for indinavir (0,33 mg/l), når det blev givet sammen med ritonavir og efavirenz, var højere end det gennemsnitlige historiske C<sub>min</sub> (0,15 mg/l), når indinavir blev givet alene ved 800 mg q8h. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 6) var indinavirs og efavirenz' farmakokinetik generelt sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige.</p>	<p>Se også ritonavir nedenfor.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz</p> <p>(400/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)</p> <p>(500/125 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Væsentligt fald i lopinavir-eksponering.</p> <p>Lopinavirkoncentrationer:  ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavirkoncentrationer:  Samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz.</p>	<p>Sammen med efavirenz bør en øgning af dosis for lopinavir/ritonavir blød kapsel eller oral opløsning på 33% overvejes (4 kapsler/~ 6,5 ml to gange dagligt i stedet for 3 kapsler/5 ml to gange dagligt). Forsigtighed tilrådes, da denne dosisjustering kan være utilstrækkelig hos nogle patienter. Dosering af lopinavir/ritonavirtabletter bør øges til 500/125 mg to gange dagligt, når de administreres sammen med efavirenz 600 mg én gang dagligt. Se også ritonavir nedenfor.</p>
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg én gang dagligt)	<p>Nelfinavir:  AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33)  Kombinationen var generelt veltolereret.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Ritonavir/efavirenz (500 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Ritonavir:  AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33)  AUC aften: ↔  C<sub>max</sub> morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38)  C<sub>max</sub> aften: ↔  C<sub>min</sub> morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)<sup>b</sup>  C<sub>min</sub> aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)<sup>b</sup>  (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme).</p> <p>Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzzymer).</p> <p>Tilstrækkelige data vedrørende tolerans af efavirenz sammen med ritonavir 100 mg i lav dosis (én eller to gange dagligt) er ikke tilgængelige.</p>	Når efavirenz gives i et regime sammen med ritonavir i lav dosis, bør muligheden for stigning i incidensen af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes på grund af eventuel farmakodynamisk interaktion.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. Se også ritonavir ovenfor. Brug af efavirenz sammen med saquinavir som eneste proteasehæmmer anbefales ikke.
<b>CCR5-antagonist</b>		
Maraviroc/efavirenz (100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Maraviroc:  AUC<sub>12</sub>: ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51)  C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62)  Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen effekt forventes.</p>	Se produktresuméet for lægemiddel indeholdende maraviroc.
<b>Intergrase hæmmer af genoverførelse</b>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdoser/ -)	<p>Raltegravir:  AUC: ↓ 36 %  C<sub>12</sub>: ↓ 21 %  C<sub>max</sub>: ↓ 36 %  (UGT1A1-induktion)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>NRTIer og NNRTIer</b>		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med efavirenz og NRTIer ud over lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproxil. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTIer metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme metaboliseringsenzymmer og eliminationsveje.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to af NNRTIerne ikke viste sig at være gunstig med hensyn til effektivitet og sikkerhed, anbefales samtidig administration af efavirenz og en anden NNRTI ikke.
<b>Lægemidler mod hepatitis C-virus</b>		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gange dagligt/600 mg en gang dagligt)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A-induktion – indvirkning på boceprevir) *0-8 timer Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller stigning i estimeret gennemsnitsratio på ≤25%	Boceprevirs plasmakoncentration faldt, når det blev administreret sammen med efavirenz. Den kliniske konsekvens af denne reduktion i boceprevirs dalplasmakoncentration er ikke blevet vurderet direkte.
Telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg en gang dagligt)	Telaprevir (i forhold til 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir administreres samtidigt, skal der gives telaprevir 1,125 mg hver 8. time.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Simeprevir/efavirenz (150 mg en gang dagligt/600 mg en gang dagligt)	<p>Simeprevir:  AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74)  C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56)  C<sub>min</sub>: ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92)  Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller en stigning på ≤25% (CYP3A4-induktion)</p>	<p>Samtidig administration af simeprevir og efavirenz resulterede i signifikant nedsat plasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i et tab af terapeutisk effekt af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og efavirenz frarådes.</p>
Elbasvir/grazoprevir	<p>Elbasvir:  AUC: ↓ 54%  C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Grazoprevir:  AUC: ↓ 83%  C<sub>max</sub>: ↓ 87%</p>	<p>Samtidig administration af STOCRIN og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir som følge af CYP3A4- eller P-gp-induktion (se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger).</p>
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	<p>Sofosbuvir:  C<sub>max</sub> ↑ 38%</p> <p>Velpatasvir  AUC ↓ 53%  C<sub>max</sub> ↓ 47%  C<sub>min</sub> ↓ 57%</p> <p>Forventet:  ↓ Voxilaprevir</p>	<p>Det er påvist, at administration af efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir sænker plasmakoncentrationen af velpatasvir signifikant som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i tab af terapeutisk effekt af velpatasvir. Selvom det ikke er undersøgt, forventes et tilsvarende fald i eksponeringen for voxilaprevir. Samtidig administration af STOCRIN og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se produktresuméerne for sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for yderligere oplysninger).</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere information.
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin/efavirenz (600 mg enkeltdosis/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Clarithromycin/efavirenz 500 mg q12h/400 mg én gang dagligt)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Clarithromycins 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Udslæt forekom hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske betydning af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentration er ikke kendt. Alternativer til clarithromycin (fx azithromycin) kan overvejes. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (fx erythromycin)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
<b>Antimykobakterielle lægemidler</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige dosis rifabutin bør øges med 50 %, når det administreres sammen med efavirenz. Overvej fordobling af rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen sammen med efavirenz. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages individuelle hensyn til tolerabilitet og virologisk respons ved dosisjustering (se pkt. 5.2).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Rifampicin/efavirenz (600 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Taget sammen med rifampicin kan øgning af efavirenzdosis til 800 mg dagligt hos voksne, der vejer 50 kg eller derover, give samme eksponering som en daglig dosis på 600 mg taget uden rifampicin. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for rifampicin, inklusive 600 mg.
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/efavirenz (200 mg hver 12. time/600 mg én gang dagligt)	Itraconazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazolkoncentrationen: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk forandring.	Da dosisrekommendation for itraconazol ikke kan gives, bør alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Posaconazol/efavirenz --/400 mg én gang dagligt	Posaconazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.
Voriconazol/efavirenz (200 mg to gange dagligt/400 mg én gang dagligt)  Voriconazol/efavirenz (400 mg to gange dagligt/300 mg én gang dagligt)	Voriconazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % Voriconazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13)* C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53)* Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29)** C <sub>max</sub> : ↔** *sammenlignet med 200 mg alene to gange dagligt **sammenlignet med 600 mg alene én gang dagligt (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)	Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenz-dosis skal reduceres med 50 %, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering for efavirenz genoptages.
Fluconazol/efavirenz (200 mg én gang dagligt/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.



Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Ketoconazol og andre imidazol-antimykotika	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
<b>Malariamidler</b>		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletter over 3 dage/600 mg en gang dagligt)	Artemether: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Forsigtighed tilrådes når efavirenz og artemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria.
Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt)	Atovaquon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 til ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås.
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simeticon antacida/efavirenz (30 ml enkeltdosis/400 mg enkeltdosis) Famotidin/efavirenz (40 mg enkeltdosis/400 mg enkeltdosis)	Hverken aluminium-/magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz.	Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Disse forandringer anses ikke for at være klinisk signifikante.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning.	Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepin-koncentrationen: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationen: CYP3A4- og CYP2B6-induktion). Steady-state AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> for den aktive carbamazepinepoxid-metabolit forblev uændret. Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke undersøgt.	Dosisrekommendation kan ikke gives. Et alternativt antikonvulsivum bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentration bør monitoreres regelmæssigt.
Phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymmer	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen for phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymmer, kan eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med efavirenz.	Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP-isoenzymmer, bør regelmæssig monitorering af antikonvulsiva-koncentrationen foretages.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på valproinsyres farmakokinetik.	Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI'er)</b>		
Sertralin/efavirenz (50 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Øgning af sertralindosis bør baseres på klinisk respons. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Paroxetin/efavirenz (20 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. stærk CYP2D6-hæmmende virkning, forventes samme mangel på interaktion for fluoxetin.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>Noradrenalin og dopamin genoptagelseshæmmer</b>		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (som depot)/600 mg én gang dagligt]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør baseres på klinisk respons, men den maksimale anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
<b>ANTIISTAMINER</b>		
Cetirizin/efavirenz (10 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse ændringer anses ikke for at være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Calciumantagonister</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Stigningen i efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for at være klinisk signifikant.	Dosisjustering af diltiazem bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for diltiazem). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt. Når efavirenz gives sammen med en calciumkanalblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan calciumkanalblokkerens plasmakoncentration potentielt blive reduceret.	Dosisjustering af calciumkanalblokkere bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for kanalblokkeren).
<b>LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER</b>		
<b>HMG Co-A reductasehæmmere</b>		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være påkrævet (se SPC for atorvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være påkrævet (se SPC for pravastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Simvastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC- eller C <sub>max</sub> -værdier.	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se SPC for simvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles i stor udstrækning uændret via fæces, interaktion med efavirenz forventes derfor ikke.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme). Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse påvirkninger er ikke kendt.	En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg enkeltdosis DMPA intramuskulært)	I en 3-måneders interaktionsundersøgelse af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i MPA's farmakokinetiske parametre mellem de forsøgspersoner, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz og de forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling. Lignende resultater blev observeret af andre investigatore, selvom MPA's plasmakoncentration varierede mere i den anden undersøgelse. I begge undersøgelser forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgspersoner, der fik efavirenz og DMPA, forenelig med suppression af ovulationen.	På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Der kan forventes nedsat eksponering for etonogestrel (CYP3A4-induktion). Der har efter markedsføring været enkelte rapporter om kontraceptivt svigt af etonogestrel hos efavirenz-eksponerede patienter.	Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).
<b>IMMUNOSUPPRESIVA</b>		
Immunsuppressiva metaboliseres via CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Nedsat eksponering af det immunsuppressive lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz' eksponering.	Dosisjustering kan være nødvendig for det immunsuppressive lægemiddel. Tæt monitorering af de immunsuppressive koncentrationer anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres.
<b>OPIOIDER</b>		
Methadon/efavirenz (stabil vedligeholdelse, 35-100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion). I en undersøgelse med hiv-inficerede brugere af intravenøse stoffer resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i nedsat plasmakoncentration af methadon og abstinenssymptomer. Methadondosis øgedes med gennemsnitligt 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	Samtidig administration med efavirenz bør undgås på grund af risikoen for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.3).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af faldet i buprenorphineksponering udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorfin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt.

<sup>a</sup>90% konfidensinterval med mindre andet er angivet.

<sup>b</sup>95% konfidensinterval.

*Andre interaktioner:* Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Med nogle screenings-analyser er der blevet rapporteret falsk-positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz. I sådanne tilfælde anbefales det at udføre bekræftende analyser med en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kontraktion hos mænd og kvinder

Barrierekontraktion bør altid anvendes sammen med andre kontraktiva (fx orale eller andre hormonelle kontraktiva, se pkt. 4.5). Det anbefales at tage passende forholdsregler vedr. kontraktion i 12 uger efter seponering, da efavirenz har en lang halveringstid.

##### Graviditet

Efavirenz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver denne behandling. Kvinder i den fertile alder skal have foretaget graviditetstest, før behandling med efavirenz initieres (se pkt. 5.3).

Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocele, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med en fastdosis-kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

Fra juli 2013 har Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) modtaget prospektive rapporter om 904 graviditeter, der har været eksponeret for efavirenzholdige regimer i første trimester, og som resulterede i 766 levendefødsler. Der blev rapporteret om ét barn med neuralrørsdefekt, og frekvensen og mønsteret for andre fødselsdefekter var de samme som hos børn, der havde været eksponeret for regimer uden efavirenz samt hos hiv-negative kontroller. Incidensen af neuralrørsdefekt i befolkningen generelt er 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødsler.

Misdannelser er set hos fostre fra efavirenzbehandlede aber (se pkt. 5.3).

## Amning

Efavirenz udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz hos nyfødte/spædbørn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med efavirenz. For at undgå overførsel af hiv anbefales det, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres børn under nogen omstændigheder.

## Fertilitet

Effekten af efavirenz på han- og hunrotters fertilitet er kun blevet vurderet ved doser, hvor der blev opnået systemisk lægemiddeleksponering, der svarede til eller lå under den eksponering, der opnås hos mennesker på baggrund af de anbefalede doser af efavirenz. I disse undersøgelser hæmmede efavirenz ikke parring eller fertilitet hos han- eller hunrotter (doser op til 100 mg/kg/to gange dagligt), og påvirkede ikke de behandlede hanrotters sperma eller afkom (doser op til 200 mg/to gange dagligt). Forplantningsevnen var ikke påvirket hos afkom af hunrotter, der havde fået efavirenz.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Efavirenz kan forårsage svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og/eller døsigthed. Patienterne skal informeres om at undgå potentielt farlige opgaver som fx at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Efavirenz er undersøgt hos mere end 9.000 patienter. Hos en undergruppe på 1.008 patienter, som fik 600 mg efavirenz dagligt i kombination med PI'ere og/eller NRTI'ere i kontrollerede kliniske undersøgelser, var de hyppigst rapporterede bivirkninger af mindst moderat sværhedsgrad, rapporteret hos mindst 5% af patienterne: Udslæt (11,6%), svimmelhed (8,5%), kvalme (8,0%), hovedpine (5,7%) og træthed (5,5%). De væsentligste bivirkninger i forbindelse med efavirenz er udslæt og symptomer fra nervesystemet. Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis hurtigt efter initiering af behandling og forsvinder generelt efter de første 2-4 uger. Svære hudreaktioner som Stevens Johnsons syndrom og erythema multiforme; psykiske bivirkninger inklusive svær depression, selvmord og psykoselignende adfærd samt krampeanfald er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz. Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksposeringen og kan føre til øget hyppighed af bivirkninger (se pkt. 4.4).

Langtidssikkerhedsprofilen for regimer, der indeholder efavirenz blev evalueret i en kontrolleret undersøgelse (006), hvor patienter behandlede med enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianvarighed 180 uger), eller efavirenz + indinavir (n = 415, medianvarighed 102 uger) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medianvarighed 76 uger). I dette studie var langtidsbrug af efavirenz ikke forbundet med nye sikkerhedsproblemer.

#### Bivirkningstabel

Moderate eller mere alvorlige bivirkninger, hvor der mindst er en mulig forbindelse til behandlingsregimet (baseret på investigator tilskrivning), som er rapporteret i kliniske undersøgelser for efavirenz i anbefalede doser i kombinationsbehandling (n = 1.008) er anført nedenfor. I tabellen er også inkluderet bivirkninger i kursiv, som er set efter markedsføring i antiretrovirale behandlingsregimer med efavirenz. Frekvens defineres ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).



<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypertriglyceridæmi*
Ikke almindelig	Hyperkolesterolemæmi*
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Abnorme drømme, angst, depression, insomni*
Ikke almindelig	Affektlabilitet, aggression, konfusion, eufori, hallucinationer, mani, paranoia, <i>psykose</i> <sup>‡</sup> , suicidalforsøg, suicidaltanker, katatoni*
Sjælden	<i>Vrangforestillinger</i> <sup>††</sup> , <i>neuroser</i> <sup>††</sup> , <i>selvmord</i> <sup>†††</sup>
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	<i>Cerebellar koordinations- og balanceforstyrrelse</i> <sup>‡</sup> , opmærksomhedsforstyrrelse (3,6%), svimmelhed (8,5%), hovedpine (5,7%), dødsighed (2,0%)
Ikke almindelig	Agitation, amnesi, ataksi, unormal koordination, kramper, abnorm tankevirksomhed, <i>tremor</i> <sup>‡</sup>
Ikke kendt	Encefalopati
<b>Øjne</b>	
Ikke almindelig	Sløret syn
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	<i>Tinnitus</i> <sup>‡</sup> , vertigo
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	<i>Flushing</i> <sup>‡</sup>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Almindelig	Abdominale smerter, diarré, kvalme, opkastning.
Ikke almindelig	Pankreatit

<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)*, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)*, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Ikke almindelig	Akut hepatitis
Sjælden	<i>Leversvigt<sup>***</sup></i>
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt (11,6%)*
Almindelig	Pruritus
Ikke almindelig	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
Sjælden	<i>Fotoallergisk dermatit<sup>†</sup></i>
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig	Gynækomasti
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Træthed

<sup>\*</sup>, <sup>†</sup>, <sup>\*\*</sup> Se pkt. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Oplysninger vedrørende overvågning efter markedsføring*

<sup>†</sup> Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring; hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske undersøgelser (n=3.969).

<sup>\*\*</sup> Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring, men blev ikke indberettet som lægemiddelrelaterede hændelser hos efavirenzbehandlede patienter i 16 kliniske undersøgelser. Hyppigheden "sjælden" blev defineret i henhold til vejledningen "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)" (rev. 2. september 2009) på basis af en estimeret øvre grænse for 95% konfidensintervallet for 0 hændelser på baggrund af det antal forsøgspersoner, der blev behandlet med efavirenz i disse kliniske undersøgelser (n=3.969).

##### *Udslæt*

I kliniske undersøgelser fik 26% af de patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz, hududslæt sammenlignet med 17% af de patienter, der blev behandlet i kontrolgrupperne. Hududslæt blev betragtet som behandlingsrelateret hos 18% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz. Svært udslæt optrådte hos færre end 1% af de efavirenzbehandlede patienter, og 1,7% ophørte med behandlingen på grund af udslæt. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%.

Udslættene er for det meste milde til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 2 uger efter påbegyndelsen af efavirenz-behandling. Hos de fleste patienter forsvinder udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Efavirenzbehandling kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, hvis efavirenzbehandling genoptages.

Erfaring med efavirenz hos patienter, som er ophørt med andre antiretrovirale lægemidler af NNRTI-gruppen, er begrænset. Hyppigheden af tilbagevendende udslæt efter skift fra behandling med

nevirapin til efavirenz, varierer fra 13 til 18% (primært baseret på retrospektive kohortedata fra publiceret litteratur), hvilket svarer til hyppigheden hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz i kliniske undersøgelser (se pkt. 4.4).

#### *Psykiske symptomer*

Der er indberettet alvorlige psykiske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. I kontrollerede undersøgelser var hyppigheden af specifikke, alvorlige psykiske bivirkninger:

	Efavirenzregime (n=1.008)	Kontrolregime (n=635)
- Svær depression	1,6%	0,6%
- Suicidale tanker	0,6%	0,3%
- Ikke-dødelige selvmordsforsøg	0,4%	0%
- Aggressiv adfærd	0,4%	0,3%
- Paranoide reaktioner	0,4%	0,3%
- Maniske reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have en større risiko for disse alvorlige, psykiske bivirkninger med en hyppighed for hver af de ovennævnte hændelser, der varierer fra 0,3% for maniske reaktioner til 2,0% for både svær depression og suicidale tanker. Der har ligeledes efter markedsføring været indberetninger om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende adfærd og katatoni.

#### *Symptomer fra nervesystemet*

I kliniske, kontrollerede undersøgelser var de hyppigt indberettede bivirkninger bl.a. følgende: Svimmelhed, søvnløshed, døsighed, nedsat koncentrationsevne og unormal drømmeaktivitet. 19% af patienterne oplevede symptomer fra nervesystemet af moderat til svær intensitet (heraf 2% af svær intensitet) sammenlignet med 9% af de patienter (heraf 1% af svær intensitet), der fik kontrolregimerne. I kliniske undersøgelser ophørte 2% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz, med behandlingen på grund af sådanne symptomer.

Symptomer fra nervesystemet debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. I en undersøgelse med ikke-inficerede frivillige forsøgspersoner var der for et repræsentativt symptom fra nervesystemet en median tid indtil debut på 1 time efter dosering og en medianvarighed på 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan forekomme hyppigere, hvis efavirenz indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration af efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer og kan anbefales i de første uger af behandlingen samt hos patienter, der fortsat får disse symptomer (se pkt. 4.2). Dosisreduktion eller deling af daglig dosis er ikke vist at være en fordel.

Analyse af langtidsdata viste, at efter 24 ugers behandling var hyppigheden af nye symptomer fra nervesystemet hos efavirenzbehandlede patienter generelt den samme som i kontrolgruppen.

Efter markedsføring er der rapporteret om ataksi og encefalopati forbundet med høje koncentrationer af efavirenz, som er opstået måneder til år efter start af behandling med efavirenz (se pkt. 4.4).

#### *Leversvigt*

Nogle få af indberetningerne om leversvigt, der er kommet efter markedsføring, herunder tilfælde hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer, var karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde medførte transplantation eller død.

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Unormale laboratorieprøver*

Leverenzymmer: Der sås forhøjelser af ASAT og ALAT til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet (ULN) hos 3% af 1.008 patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz (5-8% efter langtidsbehandling i Undersøgelse 006). Lignende forhøjelser blev set hos patienter, der blev behandlet med kontrolregimer (5% efter langtidsbehandling). Der sås forhøjelser af GGT til mere end fem gange ULN hos 4% af alle patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz og hos 1,5-2% af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimerne (7% af de efavirenzbehandlede patienter og 3% patienter i kontrolgruppen efter langtidsbehandling). Isolerede forhøjelser af GGT hos patienter, som får efavirenz, kan vise enzyminduktion. I langtidsundersøgelsen (006) afbrød 1% af patienterne i hver af behandlingsarmene behandlingen pga. problemer fra lever eller galdeveje.

Amylase: I en undergruppe på 1.008 patienter i en klinisk undersøgelse, blev der set asymptomatiske stigninger i serumamylase niveauet, til mere end 1,5 gange den øvre normalgrænse hos 10% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz og 6% af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimer. Den kliniske betydning af den asymptomatiske stigning af serumamylase kendes ikke.

### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Hos børn var bivirkningerne generelt de samme som hos voksne patienter. Der rapporteredes oftere om udslæt hos børn (i en klinisk undersøgelse, der omfattede 57 børn, som fik efavirenz i en periode på 48 uger, blev der rapporteret om udslæt hos 46%) og var oftere mere omfattende end hos voksne (alvorligt udslæt blev rapporteret hos 5,3% af børnene). Profylakse med passende antihistaminer før opstart af behandling med efavirenz til børn bør overvejes. Skønt det er svært at vurdere symptomer i nervesystemet hos yngre børn, synes frekvensen at være mindre hos børn, og symptomerne var generelt milde. I en undersøgelse, der omfattede 57 børn, oplevede 3,5% symptomer fra nervesystemet af moderat intensitet, fortrinsvis svimmelhed. Ingen børn havde alvorlige symptomer og det var heller ikke nødvendigt at stoppe behandlingen på grund af symptomer i nervesystemet.

### Andre særlige populationer

#### *Leverenzymmer hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B eller C*

I langtidsdata fra undersøgelse 006 var 137 patienter i regimer, der indeholder efavirenz (median behandlingsvarighed 68 uger), og 84 patienter i kontrolregimer (median behandlingsvarighed 56 uger) seropositive ved screening for hepatitis B (overfladeantigen-positive) og/eller C (hepatitis C antistof positive). Blandt co-inficerede patienter i undersøgelse 006 steg ASAT mere end fem gange ULN hos 13% af de patienter, der fik efavirenz, og hos 7% af patienterne i kontrolgruppen, og ALAT steg mere end fem gange ULN hos henholdsvis 20% og 7%. Blandt de co-inficerede patienter stoppede 3% i efavirenz-gruppen og 2% i kontrolgruppen på grund af leversygdom (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Nogle patienter, der ved et uheld har taget 600 mg 2 gange dagligt, har rapporteret forøgede symptomer fra nervesystemet. Én patient oplevede ufrivillige muskelkontraktioner.

Behandling af overdosis med efavirenz bør bestå i almindelige, støttende foranstaltninger inklusive monitorering af objektive symptomer og observation af patientens kliniske tilstand. Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt, at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale lægemidler til systemisk brug. Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere. ATC kode: J05A G03

#### Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI'er af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 reverse transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant hiv-2 RT eller cellulære DNA-polymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Kardiologisk elektrofysiologi

Virningen af efavirenz på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, positivt og placebo-kontrolleret QT-overkrydsningsstudie med faste enkeltsekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger, hos 58 raske forsøgspersoner beriget for CYP2B6 polymorfismer. Middel  $C_{max}$  for efavirenz hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 \*6/\*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage var 2,25 gange middel  $C_{max}$ , der sås hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 \*1/\*1. Der var et positivt forhold mellem koncentrationen af efavirenz og forlængelsen af QTc-intervallet. På baggrund af forholdet mellem koncentration og QTc-interval er den gennemsnitlige forlængelse af QTc-intervallet og dets øvre grænse for 90%-konfidensintervallet 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6\*6/\*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage (se pkt. 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Den frie koncentration af efavirenz, der er nødvendig for 90 – 95% hæmning af vildtype- eller zidovudinresistente laboratorieisolater og kliniske isolater *in vitro* var fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinier, perifere mononukleare blodlegemer (PBMCer) og makrofag-/monocytkulturer.

#### Resistens

Ved cellekultur var potensen af efavirenz over for virusvarianter med aminosyresubstitutioner på positionerne 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitutioner i proteasen lig den, der sås over for vildtype-virusstammer. De enkelte substitutioner, der resulterede i den største resistens over for efavirenz ved cellekultur, svarer til en leucin-til-isoleucin forandring på position 100 (L100I, 17 til 22 gange så stor resistens) og en lysin-til-asparagin på position 103 (K103N, 18 til 33 gange så stor resistens). Mere end 100 gange mindre følsomhed sås over for hiv-varianter, der eksprimerer K103N foruden andre aminosyresubstitutioner i RT.

K103N var den hyppigst sete RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede markant reboundfænomen af virus i blodet i løbet af kliniske undersøgelser af efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutation blev observeret hos 90% af de patienter, som

fik efavirenz, og som havde virologisk svigt. Der blev også observeret substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225, men med lavere frekvenser og ofte kun i kombination med K103N. Mønstrer for aminosyresubstitutioner i RT, der er forbundet med resistens over for efavirenz, var uafhængigt af de andre antivirale lægemidler, der anvendtes i kombination med efavirenz.

### Krydsresistens

Ved cellekultur viste krydsresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin, at K103N-substitutionen giver tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'ere. To ud af tre undersøgte delavirdinresistente, kliniske isolater var krydsresistente over for efavirenz og indeholdt K103N-substitutionen. Et tredje isolat, som var bærer af en substitution på position 236 af RT, var ikke krydsresistent over for efavirenz.

Virale isolater, der er indhentet fra PBMC'er fra patienter, der var inkluderet i kliniske efavirenzundersøgelser, som viste tegn på behandlingssvigt (reboundfænomen af virus i blodet) blev vurderet med henblik på følsomhed over for NNRTI'ere. 13 isolater, der tidligere var beskrevet som efavirenzresistente, var også resistente over for nevirapin og delavirdin. Man fandt, at 5 af disse NNRTI-resistente isolater havde K103N- eller en valin-til-isoleucin-substitution på position 108 (V108I) i RT. 3 af de testede efavirenz-behandlingssvigtisolater forblev følsomme over for efavirenz ved cellekultur og var også følsomme over for nevirapin og delavirdin.

Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere er lille på grund af de forskellige enzymmål, der er involverede. Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'ere er lille på grund af de forskellige bindingssteder på målet og virkningsmekanismen.

### Klinisk virkning

Efavirenz er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser med patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige CD4 tal < 50 celler/mm<sup>3</sup> eller med PI- eller NNRTI-erfarne patienter. Klinisk erfaring i kontrollerede undersøgelser med kombinationer, der inkluderede didanosin eller zalcitabin, er begrænset.

To kontrollerede undersøgelser (006 og ACTG 364) af ca. 1 års varighed med efavirenz i kombination med NRTI'ere og/eller PI'ere har vist en reduktion i mængden af virus i blodet til under detektionsgrænsen i assayet og stigning i CD4 lymfocytter hos antiretroviral behandlingsnaive og NRTI-behandlede hiv-inficerede patienter. Undersøgelse 020 viste lignende aktivitet hos NRTI-behandlede patienter i 24 uger. I disse undersøgelser var efavirenz-dosis 600 mg en gang dagligt; indinavirdosis på 1.000 mg hver 8. time blev anvendt i kombination med efavirenz, og 800 mg hver 8. time blev anvendt uden efavirenz. Nelfinavirdosis var 750 mg 3 gange daglig. Standarddoserne af NRTI'ere, givet hver 12. time, blev anvendt i hver af disse studier.

*Undersøgelse 006*, en randomiseret, ublindt undersøgelse, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI'ere eller PI'ere. Det gennemsnitlige CD4 celledetal ved *baseline* var 341 celler/mm<sup>3</sup>, og gennemsnitligt hiv-RNA niveau var 60.250 kopier/ml. I Tabel 3 ses effektresultaterne for Undersøgelse 006, for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (non-completer lig med failure analysen [NC = F]), blev patienter, der udgik af studiet tidligt uanset grund, patienter som manglede en hiv-RNA måling, som enten var forudgået eller blev efterfulgt af en måling over assaygrænsen, formodet at have hiv-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml på de manglende tidspunkter.

**Tabel 3: Effekteresultat for undersøgelse 006**

Behandlingsregime <sup>d</sup>	n	Responshyppigheder (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra <i>baseline</i> -CD4 celletal
		< 400 kopier/ml (95% C.I.) <sup>b</sup>	< 50 kopier/ml (95% C.I.) <sup>b</sup>	Celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M.) <sup>c</sup>
		48 uger	48 uger	48 uger
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)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure

<sup>b</sup> C.I., konfidensinterval.

<sup>c</sup> S.E.M. Standard afvigelse på middelværdi

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin, 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Langtidsresultater efter 168 uger i Undersøgelse 006 (160 patienter fuldførte undersøgelsen med EFV+IDV, 196 med EFV+ZDV+3TC og 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) tyder på varigt respons med hensyn til mængden af patienter med hiv RNA < 400 kopier/ml, hiv RNA < 50 kopier/ml og med hensyn til middelændring fra *baseline* af CD4 celletal.

Effekteresultater for undersøgelse ACTG 364 og 020 kan ses i tabel 4. Undersøgelse ACTG 364 omfattede 196 patienter, som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Undersøgelse 020 omfattede 327 patienter som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Lægen kunne skifte patienternes NRTI regime ved indgangen til studiet. Responstraten var højest for de patienter, som skiftede NRTI'ere.

**Tabel 4: Effekteresultater for undersøgelse ACTG 364 og 020**

Undersøgelsesnr./ Behandlingsregimer <sup>**b</sup>	n	Responshyppigheder (NC = F <sup>**a</sup> ) Plasma hiv-RNA				Middelændring fra <i>baseline</i> -CD4 celletal	
		%	(95% C.I.) <sup>**c</sup>	%	(95% C.I.)	celler/mm <sup>3</sup>	(S.E.M.) <sup>**d</sup>
Undersøgelse ACTG 364 48 uger		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTI'ere	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI'ere	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI'ere	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Undersøgelse 020 24 uger		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTI'ere	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI'ere	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure

<sup>b</sup> EFT, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transkriptasehæmmer; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons

<sup>d</sup> S.E.M., Standard afvigelse på middelværdi

--- Ikke udført

### Pædiatrisk population

ACTG 382 er en igangværende ukontrolleret undersøgelse af 57 NRTI-erfarne, pædiatriske patienter (3 – 16 år), som beskriver farmakokinetik, antiviral aktivitet og sikkerhed af efavirenz i kombination med nelfinavir (20 – 30 mg/kg indgivet 3 gange om dagen) og et eller flere NRTI'ere. Initialdosis af

efavirenz svarede til en dosis på 600 mg (justeret efter kalkuleret kropsstørrelse baseret på vægt). Responshyppigheden, der er baseret på NC = F analyse af den procentdel af patienter med plasma hiv-RNA < 400 kopier/ml efter 48 uger var 60% (95%, C.I. 47, 72) og 53% (C.I. 40, 66), der er baseret på procentdelen af patienter med plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml. Middel CD4 cellletalene øgedes med  $63 \pm 34,5$  celler/mm<sup>3</sup> fra *baseline*. Varigheden af respons lignede varigheden af respons hos voksne patienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer på 1,6 - 9,1 µM blev nået senest 5 timer efter orale enkelt-doser på 100 – 1.600 mg, der blev indgivet til ikke-inficerede frivillige. Der blev set dosisrelaterede stigninger i C<sub>max</sub> og AUC for doser på op til 1.600 mg. Stigningerne var mindre end proportionale, hvilket tyder på formindsket absorption ved højere doser. Tiden indtil peak plasmakoncentrationer (3 - 5 timer) ændredes ikke efter multiple doseringer, og steady-state plasmakoncentrationerne blev nået på 6 – 7 dage.

For hiv-inficerede patienter i steady-state var middel-C<sub>max</sub>, middel-C<sub>min</sub> og middel-AUC lineære ved en daglig dosis på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 patienter, der fik efavirenz 600 mg 1 gang dagligt, var det gennemsnitlige steady-state C<sub>max</sub>  $12,9 \pm 3,7$  µM (29%) [gennemsnit ± S.D. (% C.V.)], steady-state C<sub>min</sub>  $5,6 \pm 3,2$  µM (57%) og AUC  $184 \pm 73$  µM·t (40%).

### Virkning af mad

AUC og C<sub>max</sub> af en enkelt-dosis på 600 mg efavirenz filmovertrukne tabletter hos ikke-inficerede frivillige blev forøget med henholdsvis 28% (90% CI: 22 – 33%) og 79% (90% CI: 58 – 102%), når dosen blev givet henholdsvis med et måltid med stort fedtindhold og under faste (se pkt. 4.4).

### Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (cirka 99,5 - 99,75%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 9), som fik efavirenz 200 – 600 mg 1 gang dagligt i mindst 1 måned, lå koncentrationerne i cerebrospinalvæsken mellem 0,26 til 1,19% (gennemsnit 0,69%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Denne procentdel er ca. 3 gange højere end den ikke-proteinbundne (frie) fraktion af efavirenz i plasma.

### Biotransformation

Humane undersøgelser og *in vitro*-undersøgelser med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-undersøgelserne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmede P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-undersøgelser hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

Efavirenz plasmaeksposering kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isoenzymet. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendte; muligheden for øget hyppighed af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200 – 400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22 – 42% lavere) end forudset samt kortere halveringstid sammenlignet med enkelt-dosisadministration (se



nedenfor). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponeringen for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduceres ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 2). Selvom *in vitro* data antyder, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modstridende rapporter om både øget og nedsat eksponering for substrater af disse enzymer ved samtidig administration af efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten ved samtidig administration er ikke klarlagt.

### Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang halveringstid på mindst 52 timer efter enkeltdoser og 40 – 55 timer efter multiple doser. Ca. 14 – 34% af en isotopmærket dosis af efavirenz blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

### Leverinsufficiens

I en undersøgelse med enkeltdosering blev halveringstiden fordoblet hos den enkelte patient med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C), hvilket indikerer en risiko for en langt større grad af akkumulering. En undersøgelse med multiple doser viste ingen signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik hos patienter med mild leverinsufficiens (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontrolgrupperne. Der var ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om moderat eller svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse B eller C) påvirker efavirenz' farmakokinetik.

### Køn, race, ældre

Selvom begrænsede data tyder på, at kvinder samt patienter fra Asien og Stillehavsøerne har højere påvirkningsgrad af efavirenz, synes deres tolerabilitet af efavirenz ikke at være mindre. Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser hos ældre.

### Pædiatrisk population

Hos 49 pædiatriske patienter, der fik en dosis ækvivalent med 600 mg efavirenz (dosis justeret ud fra beregnet legemsstørrelse på basis af vægt) var steady-state  $C_{max}$  14,1  $\mu\text{M}$ , steady-state  $C_{min}$  5,6  $\mu\text{M}$  og AUC 216  $\mu\text{M}\cdot\text{t}$ . Efavirenz' farmakokinetik hos pædiatriske patienter var den samme som hos voksne.

## **5.3 Non-klinske sikkerhedsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

Efavirenz inducerede føtal resorption hos rotter. Der er set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis der resulterede i efavirenzkoncentrationer i plasma lig dem set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenzbehandlede rotter og kaniner.

Der er set biliær hyperplasi hos cynomolgusaber, der havde fået efavirenz i  $\geq 1$  år i en dosis, der resulterede i middel-AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik anbefalet dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i  $\geq 1$  år, ved doser der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved anbefalet dosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karcinogenecitetsundersøgelser har vist øget incidens af hepatiske og pulmonære tumorer hos hunmus, men ikke hos hannus. Hverken mekanismen for tumordannelse eller den potentielle relevans for mennesker er kendt.

Karcinogenitetsundersøgelser på hanmus samt han- og hunrotter var negative. Selvom det karcinogene potentiale hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data at efavirenz' kliniske fordele opvejer det karcinogene potentiale hos mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne: Croscarmellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172), carnaubavoks

#### STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne: Croscarmellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172), carnaubavoks

#### STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne: Croscarmellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172), carnaubavoks

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Flasker: 3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter.

### STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter.

### STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-flasker med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/008  
EU/1/99/111/010  
EU/1/99/111/011

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. maj 1999  
Dato for seneste fornyelse: 23. april 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Stocrin 30 mg/ml oral opløsning  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml indeholder: efavirenz 30 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder benzoesyre (E210) og benzylalkohol (E1519).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 ml oral opløsning  
Oral sprøjte med adapter til at sætte i flaskens hals.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Den orale opløsning bør anvendes inden for en måned efter åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

STOCRIN 30 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTEKST PÅ FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Stocrin 30 mg/ml oral opløsning  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml indeholder: efavirenz 30 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder benzoesyre (E210) og benzylalkohol (E1519).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 ml oral opløsning  
Oral sprøjte med adapter til at sætte i flaskens hals.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Den orale opløsning bør anvendes inden for en måned efter åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

STOCRIN 600 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 600 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder: efavirenz 50 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

STOCRIN 50 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 50 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder: efavirenz 50 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder: efavirenz 200 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

STOCRIN 200 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 200 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder: efavirenz 200 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/111/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Stocrin 30 mg/ml oral opløsning efavirenz

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin
3. Sådan skal du tage Stocrin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Stocrin, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn, der er 3 år eller derover.

Din læge har ordineret Stocrin til dig, fordi du har en hiv-infektion. Stocrin taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Det vil styrke dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin

##### Tag ikke Stocrin

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Stocrin (angivet i punkt 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet om råd.
- **hvis du har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis du har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afgået ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.
- **hvis du samtidigt tager et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Stocrin”):**

- **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
- **bepriidil** (mod hjertesygdom)
- **cisaprid** (mod halsbrand)
- **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
- **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
- **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
- **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
- **triazol svampemidler**
- visse **malariamidler**
- **methadon** (til behandling af opioidmisbrug)
- **elbasvir/grazoprevir**.

**Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til lægen.** Hvis du tager disse lægemidler sammen med Stocrin, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, eller Stocrin kan holde op med at virke på den rigtige måde.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Stocrin.

- **Stocrin skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis Stocrin påbegyndes, fordi din nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som du ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- **Du kan stadig smitte andre med hiv**, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre mennesker ved seksuel kontakt eller overførsel af blod. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og du vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- Du skal fortsat tilses af din læge, mens du tager Stocrin.
- **Fortæl det til din læge:**
  - **hvis du tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
  - **hvis du tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis du får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i dit blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at du tager Stocrin. Lægen vil måske give dig en anden medicin mod krampeanfald.
  - **hvis du tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C (leverbetændelse), som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever virker eller måske skifte dig til anden medicin. **Hvis du har alvorlig leversygdom, må du ikke tage Stocrin** (se punkt 2 *Tag ikke Stocrin*).
  - **hvis du har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når du er startet med Stocrin, skal du være opmærksom på:**
  - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
  - **tegn på forvirring, langsom tankegang og fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer (at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre).** Disse bivirkninger kan opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere din læge.
  - **alle tegn på hududslæt.** Hvis du har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal du stoppe med at tage Stocrin og straks fortælle det til lægen. Hvis du får udslæt, mens du tager en anden NNRTI, kan du have større risiko for at få udslæt med Stocrin.
  - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle det til din læge.  
 Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
  - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

### **Børn og unge**

Stocrin anbefales ikke til børn under 3 år, eller som vejer mindre end 13 kg, da det ikke er undersøgt i tilstrækkelig grad hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Stocrin**

**Du må ikke tage Stocrin sammen med visse former for medicin.** Disse er nævnt under Tag ikke Stocrin i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

**Fortæl altid lægen** eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af Stocrin eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis du tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
  - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give dig anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
  - maraviroc
  - kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir må ikke tages sammen med Stocrin, medmindre din læge anbefaler det, da den indeholder efavirenz, der er det aktive stof i Stocrin.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give Dem et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis Stocrin.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotika):**
  - voriconazol. Stocrin kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af Stocrin i blodet. Hvis du tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. Du skal tjekke dette med lægen først.
  - itraconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
  - posaconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af malaria:**
  - artemether/lumefantrin: Stocrin kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
  - atovaquon/proguanil: Stocrin kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Stocrin kan nedsætte eller øge mængden af krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at Stocrin virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give dig et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere dit kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre din sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre din bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når du starter med at tage Stocrin, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.

- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når du starter eller stopper med at tage Stocrin vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.
- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Nexplanon):** Du skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da Stocrin kan bevirke, at virkningen af hormonel prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager Stocrin, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med Stocrin har bevirket, at det kontraceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere din warfarin- eller acenocoumaroldosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
  - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
  - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
  - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

### Graviditet og amning

**Kvinder må ikke blive gravide under behandling med Stocrin og i 12 uger efter ophørt behandling.** Lægen kan bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, før du starter behandling med Stocrin.

**Hvis du kan blive gravid, mens du tager Stocrin,** er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor skal du fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at du er stoppet med at tage Stocrin.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du er gravid eller har til hensigt at blive gravid.** Hvis du er gravid, må du kun tage Stocrin, hvis du og din læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis du har taget Stocrin eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

**Du må ikke amme dit barn,** hvis du tager Stocrin.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

**Stocrin indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid.** Hvis du er påvirket af medicinen, må du ikke køre bil og betjene værktøj eller maskiner.

### Stocrin 30 mg/ml oral opløsning indeholder benzoesyre

Dette lægemiddel indeholder 1 mg benzoesyre (E210) pr. ml.

### Stocrin 30 mg/ml oral opløsning indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol (E1519), op til 0,816 mg pr. ml.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

### 3. Sådan skal du tage Stocrin

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge vil informere dig om den rette dosering.

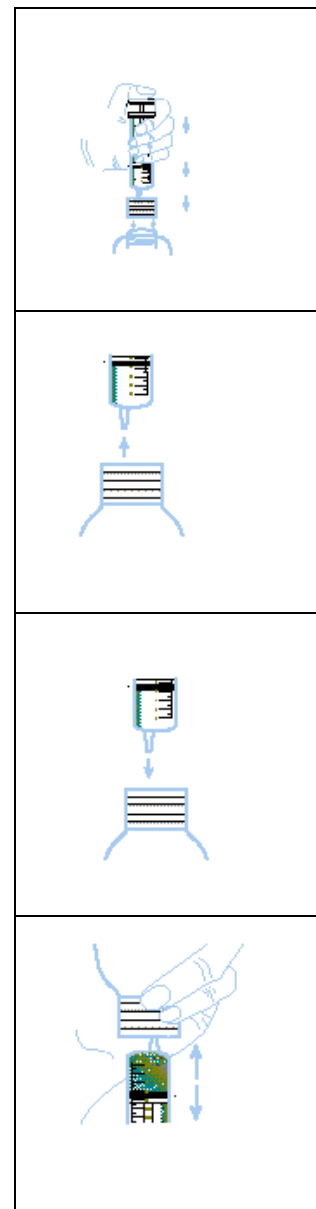
- Dosis til voksne er 24 ml 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte Stocrin dosis, hvis du også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med Stocrin).
- Stocrin oral opløsning kan tages med eller uden mad.

Dosis for Stocrin oral opløsning i mg er ikke den samme som for Stocrin filmovertrukne tabletter.

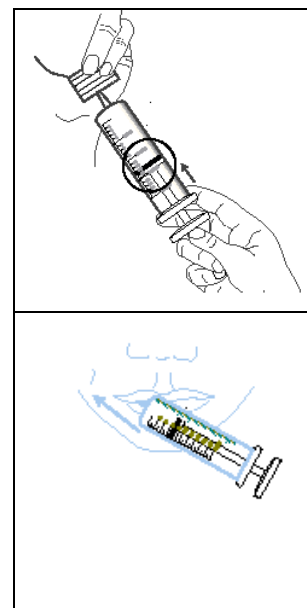
- Stocrin skal tages hver dag.
- Stocrin må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. Stocrin skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

*Dosis for Stocrin oral opløsning skal afmåles ved brug af den orale sprøjte, der følger med kartonen.*

- Ved anvendelse første gang anbringes flaskeadapteren i flaskens hals. Dette gøres ved at fjerne det børnesikrede låg og folieforseglingen. Sprøjten sidder allerede i flaskeadapteren, som nu kan sættes i flaskens hals og presses hårdt ned.
- Fjern sprøjten fra adapteren. Adapteren bør nu sidde helt til inde i flaskens hals, således at låget kan sættes på flasken igen, uden at adapteren først må fjernes.
- Med flasken på højkant placeres spidsen af sprøjten i flaskeadapteren.
- Vend flasken på hovedet, stadig med sprøjten placeret i flaskeadapteren. Hold flasken og sprøjten fast i den ene hånd, og træk med den anden hånd stemplet tilbage en anelse over mærkningen for den ønskede dosis. Hvis der kommer luftbobler i sprøjten, skubbes stemplet langsomt ned og trækkes derefter tilbage igen, idet flasken fortsat er vendt på hovedet. Gentag, indtil der ikke længere er bobler i sprøjten.



- For nøjagtig dosering holdes flasken med bunden opad, mens stemplet skubbes langsomt ned, indtil toppen af den sorte stempelring (enden tættest på sprøjtes spids) er ud for den ønskede dosis. Vend flasken rigtigt, og fjern sprøjten. Adapteren tørres af, og låget sættes igen helt fast på flasken uden at adapteren fjernes.
- Patienten skal stå oprejst eller sidde ret op, når den orale væske skal gives. Anbring lige akkurat sprøjtes spids inde i patientens mund, således at sprøjten peger mod indersiden af kinden. Tryk langsomt på stemplet, så patienten får tid til at synke medicinen. Hvis medicinen sprøjtes hurtigt ind i munden, kan patienten få væsken galt i halsen.



Efter brug lægges sprøjten i varmt sæbevand i mindst et minut. Træk det varme sæbevand ind i sprøjten, indtil sprøjten er fuld og tøm den derefter helt. Gentag mindst tre gange. Fjern stemplet fra sprøjten, og skyl begge dele i varmt, rindende vand. Hvis dele af sprøjten ikke er rene, følg da rengøringsinstruktionen forfra igen. Lad delene tørre helt, før sprøjten samles igen. Kom ikke sprøjten i opvaskemaskinen.

#### Brug til børn og unge

- Dosis til børn, der vejer 40 kg eller mere, er 24 ml 1 gang dagligt.
- Dosis til børn, der vejer mindre end 40 kg, beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

Legemsvægt kg	Stocrin oral opløsning (30 mg/ml) Dosis (ml)	
	Børn 3- < 5 år	5 år eller derover
13 til < 15	12	9
15 til < 20	13	10
20 til < 25	15	12
25 til < 32,5	17	15
32,5 til < 40	-	17
≥ 40	-	24

#### Hvis du har taget for meget Stocrin

Hvis du har taget for meget Stocrin, skal du henvende dig til din læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så du nemt kan beskrive, hvad du har taget.

#### Hvis du har glemt at tage Stocrin

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis du kommer til at springe en dosis over**, skal du tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men du må ikke fordoble den næste dosis. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage din medicin.

#### Hvis du holder op med at tage Stocrin

**Når din Stocrin er ved at slippe op**, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af Stocrin eller af de andre lægemidler, du tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med Stocrin i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

Du skal konsultere din læge, hvis du har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af din behandling med Stocrin. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med Stocrin.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I en undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis du er påvirket, kan din læge foreslå, at du tager Stocrin ved sengetid. Nogle patienter har haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. Desuden kan nogle symptomer fra nervesystemet (f.eks. forvirring, langsom tankegang eller fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer [at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre]) opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Du skal altid straks underrette din læge, hvis du har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens du tager Stocrin.

Diarré er set hos børn i behandling med Stocrin oral opløsning og nelfinavir i kombination med anden antiretroviral behandling.

**Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

### **Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)**

- Hududslæt

### **Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)**

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Bekymring, depression

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af leverenzzymer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

### **Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)**

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd



- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

### **Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)**

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarlig følelse af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt.
- Selvmord.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Flasken med Stocrin oral opløsning skal anvendes inden for en måned efter åbning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Stocrin indeholder:**

- Hver milliliter Stocrin oral opløsning indeholder 30 mg af det aktive stof efavirenz.
- Øvrige indholdsstoffer: Middellængde triglycerider, benzoesyre (E210) og jordbær/mintsmag [indeholder benzylalkohol (E1519) og propylenglycol (E1520)].

### **Udseende og pakningsstørrelse**

Stocrin 30 mg/ml oral opløsning fås i flasker med 180 ml. En oral sprøjte med adapter til at sætte i flaskens hals følger med kartonen.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39

**Fremstiller**  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39

2031 BN Haarlem  
Holland

Postbus 581  
2003 PC Haarlem  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_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  
dproc\_belux@merck.com

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
sl.Tel.: +420 233 010 111  
dproc\_czechslovak @merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

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

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

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

**Nederland**  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

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

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

**Ελλάδα**  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

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

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

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

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

**Portugal**  
Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Stocrin 600 mg filmovertrukne tabletter efavirenz

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin
3. Sådan skal du tage Stocrin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Stocrin, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn, der er 3 år eller derover.

Din læge har ordineret Stocrin til dig, fordi du har en hiv-infektion. Stocrin taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Det vil styrke dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin

##### Tag ikke Stocrin

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Stocrin (angivet i punkt 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet om råd.
- **hvis du har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis du har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.
- **hvis du samtidigt tager et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Stocrin”):**

- **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
- **bepriidil** (mod hjertesygdom)
- **cisaprid** (mod halsbrand)
- **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
- **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
- **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
- **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
- **triazol svampemidler**
- visse **malariamidler**
- **methadon** (til behandling af opioidmisbrug)
- **elbasvir/grazoprevir**.

**Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til lægen.** Hvis du tager disse lægemidler sammen med Stocrin, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, eller Stocrin kan holde op med at virke på den rigtige måde.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Stocrin.

- **Stocrin skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis Stocrin påbegyndes, fordi din nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som du ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- **Du kan stadig smitte andre med hiv,** selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre mennesker ved seksuel kontakt eller overførsel af blod. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og du vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- Du skal fortsat tilses af din læge, mens du tager Stocrin.
- **Fortæl det til din læge:**
  - **hvis du tidligere har haft en mental sygdom,** herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
  - **hvis du tidligere har haft krampeanfald,** eller hvis du får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i dit blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at du tager Stocrin. Lægen vil måske give dig en anden medicin mod krampeanfald.
  - **hvis du tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C (leverbetændelse), som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever virker eller måske skifte dig til anden medicin. **Hvis du har alvorlig leversygdom, må du ikke tage Stocrin** (se punkt 2 *Tag ikke Stocrin*).
  - **hvis du har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når du er startet med Stocrin, skal du være opmærksom på:**
  - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
  - **tegn på forvirring, langsom tankegang og fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer (at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre).** Disse bivirkninger kan opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere din læge.
  - **alle tegn på hududslæt.** Hvis du har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal du stoppe med at tage Stocrin og straks fortælle det til lægen. Hvis du får udslæt, mens du tager en anden NNRTI, kan du have større risiko for at få udslæt med Stocrin.
  - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle det til din læge.  
 Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
  - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

### **Børn og unge**

Stocrin anbefales ikke til børn under 3 år, eller som vejer mindre end 13 kg, da det ikke er undersøgt i tilstrækkelig grad hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Stocrin**

**Du må ikke tage Stocrin sammen med visse former for medicin.** Disse er nævnt under Tag ikke Stocrin i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

**Fortæl altid lægen** eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af Stocrin eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis du tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
  - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give dig anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
  - maraviroc
  - kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med Stocrin, medmindre din læge anbefaler det, da den indeholder efavirenz, der er det aktive stof i Stocrin.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give dig et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis Stocrin.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotika):**
  - voriconazol. Stocrin kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af Stocrin i blodet. Hvis du tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. Du skal tjekke dette med lægen først.
  - itraconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
  - posaconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af malaria:**
  - artemether/lumefantrin: Stocrin kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
  - atovaquon/proguanil: Stocrin kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Stocrin kan nedsætte eller øge mængden af krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at Stocrin virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give dig et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere dit kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre din sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre din bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når du starter med at tage Stocrin, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.

- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når du starter eller stopper med at tage Stocrin vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.
- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Nexplanon):** Du skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da Stocrin kan bevirke, at virkningen af hormonal prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager Stocrin, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med Stocrin har bevirket, at det kontraceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere din warfarin- eller acenocoumaroldosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
  - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
  - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
  - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

#### **Brug af Stocrin sammen med mad og drikke**

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis Stocrin tages på tom mave. Undlad at drikke grapefrugtjuice, når du tager Stocrin.

#### **Graviditet og amning**

**Kvinder må ikke blive gravide under behandling med Stocrin og i 12 uger efter ophørt behandling.** Lægen kan bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, før du starter behandling med Stocrin.

**Hvis du kan blive gravid, mens du tager Stocrin,** er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor skal du fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at du er stoppet med at tage Stocrin.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du er gravid eller har til hensigt at blive gravid.** Hvis du er gravid, må du kun tage Stocrin, hvis du og din læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis du har taget Stocrin eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

**Du må ikke amme dit barn,** hvis du tager Stocrin.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Stocrin indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsighed.** Hvis du er påvirket af medicinen, må du ikke køre bil og betjene værktøj eller maskiner.



### **Stocrin indeholder lactose i hver 600 mg dosis**

Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du anvender denne medicin. Personer med disse sygdomme kan tage Stocrin oral opløsning, som er lactosefri.

### **Stocrin 600 mg-dosis indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 600 mg-dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Stocrin**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge vil informere dig om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte Stocrin dosis, hvis du også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med Stocrin).
- Stocrin skal tages gennem munden. Det anbefales at tage Stocrin på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (fx svimmelhed, døsighed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at tabletten sluges hel sammen med postevand.
- Stocrin skal tages hver dag.
- Stocrin må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. Stocrin skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

### **Brug til børn og unge**

- Dosis til børn, der vejer 40 kg eller mere, er 600 mg 1 gang dagligt.
- Dosis til børn, der vejer mindre end 40 kg, beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

<b>Kropsvægt kg</b>	<b>Stocrin Dosis (mg)*</b>
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400

\*Stocrin kan fås som 50 mg, 200 mg og 600 mg filmovertrukne tabletter

### **Hvis du har taget for meget Stocrin**

Hvis du har taget for meget Stocrin, skal du henvende dig til din læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så du nemt kan beskrive, hvad du har taget.

### **Hvis du har glemt at tage Stocrin**

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis du kommer til at springe en dosis over**, skal du tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men du må ikke fordoble den næste dosis. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage din medicin.

### **Hvis du holder op med at tage Stocrin**

**Når din Stocrin er ved at slippe op**, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af Stocrin eller af de andre lægemidler, du tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med Stocrin i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

Du skal konsultere din læge, hvis du har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af din behandling med Stocrin. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med Stocrin.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I en undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis du er påvirket, kan din læge foreslå, at du tager Stocrin ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter har haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. Desuden kan nogle symptomer fra nervesystemet (f.eks. forvirring, langsom tankegang eller fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer [at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre]) opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Du skal altid straks underrette din læge, hvis du har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens du tager Stocrin.

**Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

### **Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)**

- Hududslæt

### **Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)**

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Bekymring, depression

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

### **Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)**

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet,

- opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
  - Skælven (tremor)
  - Rødmen

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

### **Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)**

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarlig følelse af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt.
- Selvmord.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Stocrin indeholder:**

- Hver Stocrin filmovertrukken tablet indeholder 600 mg af det aktive stof efavirenz.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: Croscarmellose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmovertrukket indeholder: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172) og carnaubavoks.

### **Udseende og pakningsstørrelse**

Stocrin 600 mg filmovertrukne tabletter fås i beholdere med 30 tabletter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@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.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary  
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 B.V.  
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  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Stocrin 50 mg filmovertrukne tabletter efavirenz

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin
3. Sådan skal du tage Stocrin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Stocrin, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn, der er 3 år eller derover.

Din læge har ordineret Stocrin til dig, fordi du har en hiv-infektion. Stocrin, taget sammen med anden antiretroviral behandling, nedsætter mængden af virus i blodet. Det vil styrke dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin

##### Tag ikke Stocrin

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Stocrin (angivet i punkt 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet om råd.
- **hvis du har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis du har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.
- **hvis du samtidigt tager et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Stocrin”):**

- **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
- **bepriidil** (mod hjertesygdom)
- **cisaprid** (mod halsbrand)
- **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
- **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
- **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
- **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
- **triazol svampemidler**
- visse **malariamidler**
- **methadon** (til behandling af opioidmisbrug)
- **elbasvir/grazoprevir**.

**Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til lægen.** Hvis du tager disse lægemidler sammen med Stocrin, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, eller Stocrin kan holde op med at virke på den rigtige måde.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Stocrin.

- **Stocrin skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis Stocrin påbegyndes, fordi din nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som du ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- **Du kan stadig smitte andre med hiv**, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre mennesker ved seksuel kontakt eller overførsel af blod. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og du vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- Du skal fortsat tilses af din læge, mens du tager Stocrin.
- **Fortæl det til din læge:**
  - **hvis du tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
  - **hvis du tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis du får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i dit blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at du tager Stocrin. Lægen vil måske give dig en anden medicin mod krampeanfald.
  - **hvis du tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C (leverbetændelse), som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever virker eller måske skifte dig til anden medicin. **Hvis du har alvorlig leversygdom, må du ikke tage Stocrin** (se punkt 2 *Tag ikke Stocrin*).
  - **hvis du har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når du er startet med Stocrin, skal du være opmærksom på:**
  - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
  - **tegn på forvirring, langsom tankegang og fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer (at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre).** Disse bivirkninger kan opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere din læge.
  - **alle tegn på hududslæt.** Hvis du har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal du stoppe med at tage Stocrin og straks fortælle det til lægen. Hvis du får udslæt, mens du tager en anden NNRTI, kan du have større risiko for at få udslæt med Stocrin.
  - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun fremkommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle det til din læge.  
 Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

**knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

### **Børn og unge**

Stocrin anbefales ikke til børn under 3 år, eller som vejer mindre end 13 kg, da det ikke er undersøgt i tilstrækkelig grad hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Stocrin**

**Du må ikke tage Stocrin sammen med visse former for medicin.** Disse er nævnt under Tag ikke Stocrin i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

**Fortæl altid lægen** eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.



Stocrin kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af Stocrin eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis du tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
  - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give dig anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
  - maraviroc kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med Stocrin, medmindre din læge anbefaler det, da den indeholder efavirenz, der er det aktive stof i Stocrin.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give dig et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis Stocrin.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotika):**
  - voriconazol. Stocrin kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af Stocrin i blodet. Hvis du tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. Du skal tjekke dette med lægen først.
  - itraconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
  - posaconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af malaria:**
  - artemether/lumefantrin: Stocrin kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
  - atovaquon/proguanil: Stocrin kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Stocrin kan nedsætte eller øge mængden af krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at Stocrin virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give dig et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere dit kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre din sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre din bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når du starter med at tage Stocrin, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.

- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når du starter eller stopper med at tage Stocrin vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.
- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Nexplanon):** Du skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da Stocrin kan bevirke, at virkningen af hormonel prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager Stocrin, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med Stocrin har bevirket, at det kontraceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere din warfarin- eller acenocoumaroldosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
  - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
  - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
  - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

#### **Brug af Stocrin sammen med mad og drikke**

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis Stocrin tages på tom mave. Undlad at drikke grapefrugtjuice, når du tager Stocrin.

#### **Graviditet og amning**

**Kvinder må ikke blive gravide under behandling med Stocrin og i 12 uger efter ophørt behandling.** Lægen kan bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, før du starter behandling med Stocrin.

**Hvis du kan blive gravid, mens du tager Stocrin,** er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor skal du fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at du er stoppet med at tage Stocrin.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du er gravid eller har til hensigt at blive gravid.** Hvis du er gravid, må du kun tage Stocrin, hvis du og din læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis du har taget Stocrin eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

**Du må ikke amme dit barn,** hvis du tager Stocrin.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Stocrin indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid.** Hvis du er påvirket af medicinen, må du ikke køre bil og betjene værktøj eller maskiner.

**Stocrin indeholder lactose i hver 600 mg dosis**

Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du anvender denne medicin. Personer med disse sygdomme kan tage Stocrin oral opløsning, som er lactosefri.

### **Stocrin 600 mg-dosis indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 600 mg-dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Stocrin**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge vil informere dig om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte Stocrin dosis, hvis du også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med Stocrin).
- Stocrin skal tages gennem munden. Det anbefales at tage Stocrin på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (fx svimmelhed, døsighed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at tabletten sluges hel sammen med postevand.
- Stocrin skal tages hver dag.
- Stocrin må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. Stocrin skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

#### **Brug til børn og unge**

- Dosis til børn, der vejer 40 kg eller mere, er 600 mg 1 gang dagligt.
- Dosis til børn, der vejer mindre end 40 kg, beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

<b>Kropsvægt kg</b>	<b>Stocrin Dosis (mg)*</b>
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400

\* Stocrin kan fås som 50 mg, 200 mg og 600 mg filmovertrukne tabletter.

#### **Hvis du har taget for meget Stocrin**

Hvis du har taget for meget Stocrin, skal du henvende dig til din læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så du nemt kan beskrive, hvad du har taget.

#### **Hvis du har glemt at tage Stocrin**

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis du kommer til at springe en dosis over**, skal du tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men du må ikke fordoble den næste dosis. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage din medicin.

#### **Hvis du holder op med at tage Stocrin**

**Når din Stocrin er ved at slippe op**, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af Stocrin eller af de andre lægemidler, du tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende uønskede virkninger, der er rapporteret for Stocrin i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

Du skal konsultere din læge, hvis du har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af din behandling med Stocrin. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med Stocrin.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde, lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I en undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis du er påvirket, kan din læge foreslå, at du tager Stocrin ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter har haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud, som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. Desuden kan nogle symptomer fra nervesystemet (f.eks. forvirring, langsom tankegang eller fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer [at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre]) opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Du skal altid straks underrette din læge, hvis du har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens du tager Stocrin.

**Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

##### **Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)**

- Hududslæt

##### **Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)**

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Bekymring, depression

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af leverenzzymer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

##### **Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)**

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)

- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

### **Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)**

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarlig følelse af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt.
- Selvmord.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Stocrin indeholder:**

- Hver Stocrin filmovertrukken tablet indeholder 50 mg af det aktive stof efavirenz.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: Croscarmellose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmovertrukket indeholder: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172) og carnaubavoks.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Stocrin 50 mg filmovertrukne tabletter fås i beholdere med 30 tabletter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoс\_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 Α.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoс\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary  
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 B.V.  
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  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Stocrin 200 mg filmovertrukne tabletter efavirenz

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin
3. Sådan skal du tage Stocrin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Stocrin, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn, der er 3 år eller derover.

Din læge har ordineret Stocrin til dig, fordi du har en hiv-infektion. Stocrin, taget sammen med anden antiretroviral behandling, nedsætter mængden af virus i blodet. Det vil styrke dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stocrin

##### Tag ikke Stocrin

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Stocrin (angivet i punkt 6). Spørg din læge eller apotekspersonalet om råd.
- **hvis du har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis du har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.
- **hvis du samtidigt tager et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Stocrin”):**



- **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
- **bepriidil** (mod hjertesygdom)
- **cisaprid** (mod halsbrand)
- **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
- **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
- **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
- **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
- **triazol svampemidler**
- visse **malariamidler**
- **methadon** (til behandling af opioidmisbrug)
- **elbasvir/grazoprevir**.

**Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til lægen.** Hvis du tager disse lægemidler sammen med Stocrin, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, eller Stocrin kan holde op med at virke på den rigtige måde.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Stocrin.

- **Stocrin skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis Stocrin påbegyndes, fordi din nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som du ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- **Du kan stadig smitte andre med hiv,** selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre mennesker ved seksuel kontakt eller overførsel af blod. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og du vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- Du skal fortsat tilses af din læge, mens du tager Stocrin.
- **Fortæl det til din læge:**
  - **hvis du tidligere har haft en mental sygdom,** herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
  - **hvis du tidligere har haft krampeanfald,** eller hvis du får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i dit blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at du tager Stocrin. Lægen vil måske give dig en anden medicin mod krampeanfald.
  - **hvis du tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C (leverbetændelse), som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever virker eller måske skifte dig til anden medicin. **Hvis du har alvorlig leversygdom, må du ikke tage Stocrin** (se punkt 2 *Tag ikke Stocrin*).
  - **hvis du har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når du er startet med Stocrin, skal du være opmærksom på:**
  - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
  - **tegn på forvirring, langsom tankegang og fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer (at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre).** Disse bivirkninger kan opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere din læge.
  - **alle tegn på hududslæt.** Hvis du har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal du stoppe med at tage Stocrin og straks fortælle det til lægen. Hvis du får udslæt, mens du tager en anden NNRTI, kan du have større risiko for at få udslæt med Stocrin.
  - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun fremkommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle det til din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
  - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

### **Børn og unge**

Stocrin anbefales ikke til børn under 3 år, eller som vejer mindre end 13 kg, da det ikke er undersøgt i tilstrækkelig grad hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Stocrin**

**Du må ikke tage Stocrin sammen med visse former for medicin.** Disse er nævnt under Tag ikke Stocrin i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

**Fortæl altid lægen** eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af Stocrin eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være

nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis du tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
  - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give dig anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
  - maraviroc
  - kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med Stocrin, medmindre din læge anbefaler det, da den indeholder efavirenz, der er det aktive stof i Stocrin.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give dig et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis Stocrin.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotika):**
  - voriconazol. Stocrin kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af Stocrin i blodet. Hvis du tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. Du skal tjekke dette med lægen først.
  - itraconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
  - posaconazol. Stocrin kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af malaria:**
  - artemether/lumefantrin: Stocrin kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
  - atovaquon/proguanil: Stocrin kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Stocrin kan nedsætte eller øge mængden af krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at Stocrin virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give dig et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere dit kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre din sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre din bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når du starter med at tage Stocrin, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.
- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når du starter eller stopper med at tage

Stocrin vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Nexplanon):** Du skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da Stocrin kan bevirke, at virkningen af hormonal prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager Stocrin, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med Stocrin har bevirket, at det kontraceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin og acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere din warfarin- eller acenocoumaroldosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
  - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
  - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
  - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

#### **Brug af Stocrin sammen med mad og drikke**

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis Stocrin tages på tom mave. Undlad at drikke grapefrugtjuice, når du tager Stocrin.

#### **Graviditet og amning**

**Kvinder må ikke blive gravide under behandling med Stocrin og i 12 uger efter ophørt behandling.** Lægen kan bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, før du starter behandling med Stocrin.

**Hvis du kan blive gravid, mens du tager Stocrin,** er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor skal du fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at du er stoppet med at tage Stocrin.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du er gravid eller har til hensigt at blive gravid.** Hvis du er gravid, må du kun tage Stocrin, hvis du og din læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis du har taget Stocrin eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

**Du må ikke amme dit barn,** hvis du tager Stocrin.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Stocrin indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid.** Hvis du er påvirket af medicinen, må du ikke køre bil og betjene værktøj eller maskiner.

#### **Stocrin indholder lactose i hver 600 mg dosis**

Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du anvender denne medicin. Personer med disse sygdomme kan tage Stocrin oral opløsning, som er lactosefri.

### **Stocrin 600 mg-dosis indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 600 mg-dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Stocrin**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge vil informere dig om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte Stocrin dosis, hvis du også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med Stocrin).
- Stocrin skal tages gennem munden. Det anbefales at tage Stocrin på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (fx svimmelhed, døsighed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at tabletten sluges hel sammen med postevand.
- Stocrin skal tages hver dag.
- Stocrin må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. Stocrin skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

#### **Brug til børn og unge**

- Dosis til børn, der vejer 40 kg eller mere, er 600 mg 1 gang dagligt.
- Dosis til børn, der vejer mindre end 40 kg, beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

<b>Kropsvægt kg</b>	<b>Stocrin Dosis (mg)*</b>
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400

\* Stocrin kan fås som 50 mg, 200 mg og 600 mg filmovertrukne tabletter.

#### **Hvis du har taget for meget Stocrin**

Hvis du har taget for meget Stocrin, skal du henvende dig til din læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så du nemt kan beskrive, hvad du har taget.

#### **Hvis du har glemt at tage Stocrin**

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis du kommer til at springe en dosis over**, skal du tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men du må ikke fordoble den næste dosis. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage din medicin.

#### **Hvis du holder op med at tage Stocrin**

**Når din Stocrin er ved at slippe op**, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af Stocrin eller af de andre lægemidler, du tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende uønskede virkninger, der er rapporteret for Stocrin i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

Du skal konsultere din læge, hvis du har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af din behandling med Stocrin. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med Stocrin.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde, lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I en undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis du er påvirket, kan din læge foreslå, at du tager Stocrin ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter har haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud, som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. Desuden kan nogle symptomer fra nervesystemet (f.eks. forvirring, langsom tankegang eller fysisk bevægelse samt vrangforestillinger eller hallucinationer [at se eller høre noget, som andre ikke kan se eller høre]) opstå måneder til år efter start af behandling med Stocrin. Du skal altid straks underrette din læge, hvis du har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens du tager Stocrin.

**Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

##### **Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)**

- Hududslæt

##### **Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)**

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Bekymring, depression

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af leverenzzymer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

##### **Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)**

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)

- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

### **Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)**

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarlig følelse af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt.
- Selvmord.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Stocrin indeholder:**

- Hver Stocrin filmovertrukken tablet indeholder 200 mg af det aktive stof efavirenz.
- Øvrige indholdsstoffer (i tabletkernen): Croscarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmovertrækket indeholder: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172) og carnaubavoks.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Stocrin 200 mg filmovertrukne tabletter fås i beholdere med 90 tabletter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoс\_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 Α.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoс\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0) 810 410 50

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary  
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 B.V.  
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  
inform\_pt@merck.com

**România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.