

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml enthält 30 mg Efavirenz.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 1 mg Benzoesäure (E210).

Jeder ml enthält bis zu 0,816 mg Benzylalkohol (E1519).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen

Farblose bis leicht gelbe, klare Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

STOCRIN Lösung zum Einnehmen ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt, die die Filmtabletten nicht schlucken können.

STOCRIN wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von  $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PI wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der STOCRIN enthaltenden Schemata vor.

Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie ist von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt einzuleiten.

#### Dosierung

Efavirenz muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Efavirenz kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen wird während der ersten zwei bis vier Wochen der Therapie sowie bei Patienten, bei denen diese Symptome persistieren, die Einnahme der Dosis vor dem Schlafengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis für Efavirenz in Kombination mit nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit oder ohne PI (siehe Abschnitt 4.5) beträgt einmal täglich 24 ml oral.

### *Dosisanpassung*

Wird Efavirenz zusammen mit Voriconazol angewendet, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg alle 12 Stunden erhöht werden und die Efavirenz-Dosis um 50%, d.h. auf 300 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Voriconazol ist die ursprüngliche Dosierung von Efavirenz wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Efavirenz zusammen mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr angewendet wird, kann eine Dosiserhöhung von Efavirenz auf 800 mg/Tag in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### *Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre)*

Die empfohlene Dosis von Efavirenz Lösung zum Einnehmen in Kombination mit einem PI und/oder NRTI für Patienten zwischen 3 und 17 Jahren wird in Tabelle 1 dargestellt. Efavirenz Filmtabletten dürfen bei Kindern nur dann angewendet werden, wenn diese die Tabletten zuverlässig schlucken können.

**Tabelle 1**  
**Pädiatrische Dosis bei einmal täglicher Anwendung**

<b>Körpergewicht kg</b>	<b>Efavirenz Lösung zum Einnehmen (30 mg/ml) Dosis (ml)</b>	
	<b>Kinder 3 und jünger als 5 Jahre</b>	<b>Erwachsene und Kinder 5 Jahre und älter</b>
13 bis < 15	12	9
15 bis < 20	13	10
20 bis < 25	15	12
25 bis < 32,5	17	15
32,5 bis < 40	-	17
≥ 40	-	24

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Lebererkrankung sollten ihre normale, empfohlene Dosis Efavirenz erhalten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige unerwünschte Reaktionen, insbesondere hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 13 kg sind nicht gesichert. Derzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin), da Konkurrenz um CYP3A4 durch Efavirenz zur Hemmung des Metabolismus führen kann und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z.B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5), aufgrund des Risikos einer Verringerung der Serumkonzentrationen und der klinischen Wirkung von Efavirenz.

Patienten mit:

- plötzlichen Todesfällen in der Familienanamnese oder kongenitaler Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm, oder mit anderen Erkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern.
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie oder mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Auswurfraction in der Vorgeschichte.
- schweren Störungen des Elektrolytgleichgewichtes, z.B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.

Patienten die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (proarrhythmische Eigenschaften). Zu diesen Arzneimittel gehören:

- Antiarrhythmika der Klassen IA und III,
- Neuroleptika, Antidepressiva,
- bestimmte Antibiotika, darunter einige Vertreter der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol und Triazol-Antimykotika,
- bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol),
- Cisaprid,
- Flecainid,
- bestimmte Antimalariamittel,
- Methadon.

Gleichzeitige Anwendung mit Elbasvir/Grazoprevir, da signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.5). Dieser Effekt beruht auf Induktion von CYP3A4 oder P-gp durch Efavirenz und es ist dementsprechend eine Verminderung des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir zu erwarten.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Efavirenz darf nicht als alleiniges Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet oder als einziges Arzneimittel bei Versagen eines Therapieschemas ergänzt werden. Es bilden sich schnell resistente Viren, wenn Efavirenz als Monotherapie gegeben wird. Bei der Wahl neuer antiretroviraler Arzneimittel, die in Kombination mit Efavirenz verwendet werden sollen, ist das Potenzial für eine Viruskreuzresistenz zu beachten (siehe Abschnitt 5.1).

Efavirenz soll nicht gleichzeitig mit einer fixen Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil angewendet werden, es sei denn, es ist zur Dosisanpassung notwendig (z.B. bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin).

Die gemeinsame Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Efavirenz kann die Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir signifikant reduzieren und damit die therapeutische Wirkung verringern. Die gemeinsame Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Efavirenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn der Arzt/die Ärztin gleichzeitig mit Efavirenz weitere Arzneimittel verschreibt, muss er/sie die entsprechende Fachinformation beachten.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Wenn ein antiretrovirales Arzneimittel in einem Kombinationsschema wegen Verdachts auf Unverträglichkeit abgesetzt wird, muss sorgfältig überlegt werden, ob nicht alle anderen antiretroviralen Arzneimittel gleichzeitig abgesetzt werden sollten. Nach Besserung der Unverträglichkeitssymptome sollten die antiretroviralen Arzneimittel sofort wieder zusammen angewendet werden. Eine intermittierende Monotherapie und die sequentielle Wiedereinführung antiretroviraler Arzneimittel sind nicht ratsam, weil hierdurch die Möglichkeit einer Selektion von resistenten Viren erhöht werden könnte.

#### Ausschlag

Ein leichter bis mittelschwerer Hautausschlag wurde in klinischen Studien mit Efavirenz berichtet, der unter Therapiefortsetzung im Allgemeinen wieder verschwand. Geeignete Antihistaminika und/oder Corticosteroide können die Verträglichkeit erhöhen sowie den Rückgang des Ausschlages beschleunigen. Ein schwerwiegender, mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut einhergehender Ausschlag wurde bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenz von Erythema multiforme oder des Stevens-Johnson-Syndroms lag bei ca. 0,1%. Die Therapie mit Efavirenz ist bei Auftreten eines schwerwiegenden Hautausschlages mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, unter Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Wird die Therapie mit Efavirenz abgesetzt, ist zu überlegen, ob die anderen antiretroviralen Arzneimittel ebenfalls abgesetzt werden sollten, um die Entwicklung resistenter Viren zu verhindern (siehe Abschnitt 4.8).

Die Erfahrung mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Efavirenz wird für Patienten, die während der Einnahme eines anderen NNRTI eine lebensgefährliche Hautreaktion (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) hatten, nicht empfohlen.

#### Psychiatrische Symptome

Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu besitzen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei den Patienten mit Depressionen in der Anamnese. Nach Markteinführung hat es auch Berichte zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen, Psychose-ähnlichen Störungen und Katatonie gegeben. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer Depression, Psychose oder Suizidgedanken sofort Ihren Arzt/Ärztin kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Fortsetzung der Therapie den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

#### ZNS-Symptome

Symptome einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, abnormales Träumen sind häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Gewöhnlich treten ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten 2 - 4 Wochen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass, wenn sie auftreten, diese gängigen Symptome sich wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf das anschließende Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

Late-onset Neurotoxizität, einschließlich Ataxie und Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Verlangsamung der psychomotorischen Fähigkeiten, Psychose, Delirium), kann Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Efavirenz auftreten. Einige Fälle spät einsetzender Neurotoxizität traten bei Patienten mit genetisch bedingtem CYP2B6 Polymorphismus auf, sie werden, trotz Einnahme von Standarddosen STOCRIN, mit erhöhten Efavirenz-Spiegeln assoziiert. Patienten, die Anzeichen und Symptome schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufweisen, sollen umgehend untersucht werden, um zu prüfen, ob diese Symptome möglicherweise auf eine Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und ob ein Abbruch der STOCRIN Therapie zu rechtfertigen ist.

### Anfälle

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden Krampfanfälle beobachtet, im Allgemeinen bei bekannter medizinischer Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig ein begleitendes antikonvulsives Arzneimittel, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, das hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

### Leberreaktionen

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen traten bei Patienten auf, die keine vorbestehende Lebererkrankung und keine anderen erkennbaren Risikofaktoren aufwiesen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten ohne vorbestehende Leberfunktionsstörung und ohne andere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

### Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei der Anwendung von Efavirenz wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit einem bekannten Torsade de Pointes -Risiko oder bei der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Torsade de Pointes-Risiko sollten daher medikamentöse Alternativen zu Efavirenz erwogen werden.

### Nahrungseffekte

Die Einnahme von Efavirenz mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen. Es wird empfohlen, Efavirenz auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Zubettgehen, einzunehmen.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische

oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumonie hervorgerufen durch *Pneumocystis jirovecii* (vormals bekannt als *Pneumocystis carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und –schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Leberkrankungen*

Efavirenz ist bei Patienten mit schwerer Leberschädigung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2) und wird bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung nicht empfohlen, da die Datenlage nicht ausreicht um festzustellen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da Efavirenz weitgehend über Cytochrom P450 metabolisiert wird und die klinische Erfahrung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung begrenzt ist, ist bei der Anwendung von Efavirenz bei Patienten mit leichten Lebererkrankungen Vorsicht geboten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen, besonders aber hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden. Zur Beurteilung der Lebererkrankung müssen in regelmäßigen Abständen Labortests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normbereichs muss der Nutzen der Therapiefortsetzung mit Efavirenz gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die mit Lebertoxizität assoziiert werden, wird die Überwachung der Leberenzyme ebenfalls empfohlen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auch auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

#### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Bei dieser Patientengruppe wird eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen.

#### *Ältere Patienten*

Aufgrund der unzureichenden Anzahl älterer Patienten in klinischen Studien konnte nicht festgestellt werden, ob diese anders ansprechen als jüngere Patienten.

#### *Kinder und Jugendliche*

Efavirenz wurde bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 13 kg nicht untersucht. Es gibt Hinweise, dass Efavirenz eine veränderte Pharmakokinetik in Kleinkindern hat. Deshalb darf Efavirenz Lösung zum Einnehmen bei Kindern unter 3 Jahren nicht angewendet werden.

Bei 26 von 57 mit Efavirenz behandelten Kindern (46%) wurden während eines Zeitraums von 48 Wochen über Ausschläge berichtet, die bei drei Patienten schwerwiegend waren. Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

#### Benzylalkohol (E1519)

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Efavirenz ist ein *in vivo* Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1. Verbindungen, die Substrate für diese Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasmakonzentrationen aufweisen. *In vitro* ist Efavirenz auch ein Inhibitor von CYP3A4. Theoretisch könnte Efavirenz daher die Exposition von CYP3A4 Substraten zunächst erhöhen, so dass bei CYP3A4 Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.3). Efavirenz kann ein CYP2C19- und ein CYP2C9-Induktor sein. Allerdings wurde *in vitro* auch eine Hemmung dieser Enzyme beobachtet, sodass die endgültige Auswirkung einer gleichzeitigen Einnahme von Substraten dieser Enzyme unklar ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz und Arzneimitteln (beispielsweise Ritonavir) oder Nahrungsmitteln (beispielsweise Grapefruitsaft), die die CYP3A4- oder CYP2B6-Aktivität hemmen, kann auch die Efavirenz-Exposition erhöhen. Verbindungen oder pflanzliche Zubereitungen (zum Beispiel *Ginkgo-biloba*-Extrakte und Johanniskraut), die diese Enzyme induzieren, können die Plasmakonzentration von Efavirenz senken. Die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *QTc-Intervall verlängernde Arzneimittel*



Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit folgenden Arzneimitteln (diese können das QTc-Intervall verlängern und Torsade de Pointes verursachen) ist kontraindiziert: Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und Antidepressiva, bestimmte Antibiotika, darunter einige Vertreter der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol und Triazol-Antimykotika, bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol), Cisaprid, Flecainid, bestimmte Antimalariamittel und Methadon (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung

Efavirenz darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylethergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Efavirenz darf nicht gleichzeitig mit Elbasvir/Grazoprevir angewendet werden, da signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir zu erwarten sind. Dies beruht auf einer Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme und/oder Transportproteine, wodurch eine Verminderung des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.5).

#### Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Johanniskraut oder einer pflanzlichen Zubereitung von Johanniskraut ist kontraindiziert. Die Plasmaspiegel von Efavirenz können durch die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut verringert werden, was auf einer Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme und/oder Transportproteine durch Johanniskraut beruht. Wenn der Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss Johanniskraut abgesetzt und die Virus-Spiegel sowie, wenn möglich, die Efavirenz-Spiegel bestimmt werden. Die Efavirenz-Spiegel können nach dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen, und die Efavirendosis muss möglicherweise angepasst werden. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

#### Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Wirkstoffen sowie anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt ("↑" bedeutet Anstieg, "↓" Abnahme, "↔" keine Veränderung). Die 90% oder 95 % Konfidenzintervalle (KI) sind sofern vorhanden in Klammern angegeben. Die Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, mit gesunden Probanden durchgeführt.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen**

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>HIV-antivirale Wirkstoffe</b>		
<b>Proteaseinhibitoren (PI)</b>		

<b>Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)</b>	<b>Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden<sup>a</sup> (Mechanismus)</b>	<b>Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz</b>
<p>Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/100 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)</p> <p>Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/200 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)</p>	<p>Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓9 bis ↑10) C<sub>max</sub>: ↑17%* (↑8 bis ↑27) C<sub>min</sub>: ↓42%* (↓31 bis ↓51)</p> <p>Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔*/** (↓10 bis ↑26) C<sub>max</sub>: ↔*/** (↓5 bis ↑26) C<sub>min</sub>: ↑12%*/** (↓16 bis ↑49) (CYP3A4-Induktion). * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C<sub>min</sub> kann einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben. ** gestützt auf historische Daten</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit einem NNRTI notwendig ist, sollten in Kombination mit Efavirenz eine Dosiserhöhung, von Atazanavir und auch Ritonavir auf 400 mg bzw. 200 mg, und eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.</p>
<p>Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg zweimal täglich*/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p> <p>*weniger als die empfohlene Dosis, bei empfohlener Dosis sind ähnliche Ergebnisse zu erwarten</p>	<p>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-Hemmung)</p>	<p>Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen C<sub>min</sub> von Darunavir führen. Wenn Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir eingesetzt wird, sollte Darunavir/Ritonavir in einer Dosis von 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden .Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg zweimal täglich/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p> <p>Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz</p> <p>Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz</p>	<p>Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.</p> <p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. Siehe auch Ritonavir weiter unten.</p> <p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.</p> <p>Nicht empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition der beiden PI signifikant reduziert wird.</p>

<b>Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)</b>	<b>Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden<sup>a</sup> (Mechanismus)</b>	<b>Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz</b>
Indinavir/Efavirenz (800 mg alle 8 Stunden/200 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 bis ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Eine ähnliche Reduktion der Indinavir-Exposition wurde auch beobachtet, wenn Indinavir 1.000 mg alle 8 Stunden mit Efavirenz 600 mg einmal täglich gegeben wurde. (CYP3A4-Induktion) Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavirkonzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Interaktion in Betracht gezogen werden, wenn ein Regime gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch Efavirenz enthält.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Indinavir oder Indinavir/Ritonavir ist keine Anpassung der Efavirenz-Dosis notwendig.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg zweimal täglich/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 bis ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 bis ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 bis ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung Das geometrische Mittel der C <sub>min</sub> für Indinavir (0,33 mg/l) bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir und Efavirenz war höher als die in bisherigen Studien gemessene mittlere C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) für Indinavir als Monotherapie in einer Dosierung von 800 mg alle 8 Stunden. In HIV-1-infizierten Patienten (n = 6) war die Pharmakokinetik von Indinavir und von Efavirenz im Allgemeinen vergleichbar mit der nicht-infizierter Probanden.	Siehe Ritonavir weiter unten.

<b>Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)</b>	<b>Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden<sup>a</sup> (Mechanismus)</b>	<b>Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz</b>
<p>Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Tabletten/ Efavirenz (400/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich) (500/125 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Deutliche Reduktion der Lopinavir Exposition.</p> <p>Lopinavir-Konzentration: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte eine Dosiserhöhung von Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen um 33% erwogen werden (4 Kapseln/ca. 6,5 ml zweimal täglich statt 3 Kapseln/5 ml zweimal täglich). Es ist Vorsicht geboten, da diese Dosisanpassung bei einigen Patienten möglicherweise nicht ausreicht. Bei Gabe mit Efavirenz 600 mg einmal täglich, sollte die Dosis Lopinavir/Ritonavir Tabletten auf 500/125 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg alle 8 Stunden/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 bis ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 33) Die Kombination wurde im Allgemeinen gut vertragen.</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Ritonavir: AUC morgens: ↑ 18% (↑ 6 bis ↑ 33) AUC abends: ↔ C<sub>max</sub> morgens: ↑ 24% (↑ 12 bis ↑ 38) C<sub>max</sub> abends: ↔ C<sub>min</sub> morgens: ↑ 42% (↑ 9 bis ↑ 86)<sup>b</sup> C<sub>min</sub> abends: ↑ 24% (↑ 3 bis ↑ 50)<sup>b</sup> Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 bis ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 bis ↑ 46)<sup>b</sup> (Hemmung des CYP-vermittelten Metabolismus) Wurde Efavirenz zusammen mit 500 mg oder 600 mg Ritonavir zweimal täglich gegeben, war diese Kombination nicht gut verträglich (es traten zum Beispiel Schwindel, Übelkeit, Parästhesie und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es stehen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg, einmal oder zweimal täglich) zur Verfügung.</p>	<p>Bei der Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir, sollte die Möglichkeit einer Zunahme von Efavirenz-assoziierten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Diese können auf pharmakodynamischen Interaktionen beruhen.</p>

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden. Siehe auch Ritonavir oben. Die Anwendung von Efavirenz in Kombination mit Saquinavir als einzigem PI wird nicht empfohlen.
<b>CCR5-Antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 bis ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht, ein Effekt wird nicht erwartet.	Siehe auch Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, die Maraviroc enthalten.
<b>Integrasehemmer</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einmalgabe/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1-Induktion)	Eine Dosisanpassung von Raltegravir ist nicht erforderlich.
<b>NRTIs und NNRTIs</b>		
NRTIs/Efavirenz	Spezifische Studien zur Wechselwirkung von Efavirenz mit NRTI wurden nur mit Lamivudin, Zidovudin und Tenofoviridisoproxil durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen werden nicht erwartet, da NRTIs über einen anderen Weg metabolisiert werden als Efavirenz, was eine Konkurrenz um dieselben metabolischen Enzyme und Eliminierungswege unwahrscheinlich macht.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
NNRTIs/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Da der Einsatz von zwei NNRTIs bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit keinen Vorteil bietet, soll Efavirenz nicht gemeinsam mit einem anderen NNRTI gegeben werden.
<b>Hepatitis C antivirale Wirkstoffe</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3x täglich/600 mg einmal täglich)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A-Induktion - Auswirkung auf Boceprevir) *0-8 Stunden Keine Auswirkung (↔) entspricht	Die Plasma-Talspiegel-Konzentrationen von Boceprevir waren bei Einnahme mit Efavirenz verringert. Die klinische Bedeutung dieser beobachteten Verringerung der Boceprevir-Talspiegel-Konzentrationen wurde nicht direkt bewertet.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
	einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%.	
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg alle 8h/600 mg einmal täglich)	Telaprevir (im Vergleich zu 750 mg alle 8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 bis ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 bis ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 bis ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 bis ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 bis ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 bis ↓ 19)% (CYP3A-Induktion durch Efavirenz)	Wenn Efavirenz und Telaprevir zusammen angewendet werden, sollte Telaprevir in einer Dosis von 1,125 mg alle 8 Stunden eingenommen werden.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg einmal täglich /600 mg einmal täglich)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 bis ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 bis ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 bis ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%. (CYP3A4 Enzyminduktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und Efavirenz führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Simeprevir aufgrund von CYP3A Induktion durch Efavirenz, was zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und Efavirenz wird nicht empfohlen.
Elbasvir/Grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C <sub>max</sub> : ↓45%  Grazoprevir: AUC: ↓83% C <sub>max</sub> : ↓87%	Die gleichzeitige Anwendung von STOCRIN mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da es möglicherweise zu einer Verminderung des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir kommt. Das verminderte Ansprechen ist bedingt durch signifikante Abnahmen der Elbasvir und Grazoprevir Plasmakonzentrationen, aufgrund von CYP3A4 oder P-gp Induktion (weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation von Elbasvir/Grazoprevir).

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Sofosbuvir/Velpatasvir Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Sofosbuvir: C <sub>max</sub> ↑38%  Velpatasvir AUC ↓53% C <sub>max</sub> ↓47% C <sub>min</sub> ↓57%  voraussichtlich: ↓ Voxilaprevir	Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit Sofosbuvir/Velpatasvir die Plasmakonzentrationen von Vepatasvir aufgrund von CYP3A Induktion durch Efavirenz signifikant verringert, was zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Vepatasvir führen kann. Obwohl nicht untersucht, wird eine ähnliche Verringerung bei Anwendung von Voxilaprevir erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von STOCRIN mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen (weitere Informationen entnehmen Sie den Fachinformationen von Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir).
Glecaprevir/Pibrentasvir	↓Glecaprevir ↓Pibrentasvir	Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Efavirenz kann zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir und damit zu Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit führen. Die gemeinsame Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Efavirenz wird nicht empfohlen. Weitere Informationen siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Glecaprevir/Pibrentasvir.
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg Einmalgabe/400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.

<b>Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)</b>	<b>Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden<sup>a</sup> (Mechanismus)</b>	<b>Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz</b>
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg alle 12 Stunden/400 mg einmal täglich)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 bis ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 35) Clarithromycin- 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 bis ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 bis ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 bis ↑ 19) (CYP3A4-Induktion) Bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz und Clarithromycin entwickelten 46% der nicht- infizierten Probanden einen Ausschlag.	Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z.B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.



Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>Antimikrobielle Mittel</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 bis ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 bis ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 bis ↑ 1) (CYP3A4-Induktion)	Bei gemeinsamer Anwendung mit Efavirenz sollte die tägliche Dosis Rifabutin um 50 % erhöht werden. Eine Verdoppelung der Rifabutin-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn Rifabutin 2-3-mal pro Woche in Kombination mit Efavirenz gegeben wird. Die klinische Auswirkung dieser Dosisanpassung wurde nicht ausreichend untersucht. Die individuelle Verträglichkeit und das virologische Ansprechen sollten bei dieser Dosisanpassung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 bis ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) (CYP3A4- und CYP2B6-Induktion)	Bei Anwendung mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr, kann eine Erhöhung der täglichen Efavirenzdosis auf 800 mg zu einer ähnlichen Efavirenz-Exposition führen wie die Einnahme der Tagesdosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung für Rifampicin, einschließlich 600 mg, sind nicht erforderlich.
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg alle 12 Stunden/600 mg einmal täglich)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 bis ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 bis ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 bis ↓ 58) (Abnahme der Itraconazolkonzentration: CYP3A4- Induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 bis ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 bis ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 bis ↓ 60) Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Änderung.	Da für Itraconazol keine Dosisempfehlung gemacht werden kann, sollte eine andere antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Posaconazol/Efavirenz --/400 mg einmal täglich	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G-Induktion)	Posaconazol und Efavirenz dürfen nur gemeinsam angewendet werden, wenn der Nutzen für den Patienten die Risiken überwiegt.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg zweimal täglich/400 mg einmal täglich)  Voriconazol/Efavirenz (400 mg zweimal täglich/300 mg einmal täglich)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 bis ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 bis ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 bis ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** * vergleichbar mit 200 mg zweimal täglich allein ** vergleichbar mit 600 mg einmal täglich allein (kompetitive Hemmung des oxidativen Metabolismus)	Wenn Efavirenz zusammen mit Voriconazol gegeben wird, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden und die Efavirenzdosis muss um 50 % reduziert werden, d. h. auf 300 mg einmal täglich. Bei Abbruch der Behandlung mit Voriconazol, sollte die ursprüngliche Efavirenzdosis wieder aufgenommen werden.
Fluconazol/Efavirenz (200 mg einmal täglich/400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ketoconazol und andere Imidazolantimykotika	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.
<b>Antimalariamittel</b>		
Artemether/Lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg Tablette, 6 Gaben zu je 4 Tabletten über 3 Tage/600 mg einmal täglich)	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)	Da verringerte Konzentrationen von Artemether, Dihydroartemisinin oder Lumefantrin zu einer verminderten Wirksamkeit gegen Malaria führen können, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und Artemether/Lumefantrin- Tabletten zur Vorsicht geraten.
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg Einzeldosis/600 mg einmal täglich)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 bis ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 bis ↓ 61) (Induktion der Glukuronidierung) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 bis ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil mit Efavirenz sollte vermieden werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>ANTAZIDA</b>		
Aluminiumhydroxid- Magnesiumhydroxid-Simeticon- Antazid/Efavirenz (30 ml Einmalgabe/400 mg Einmalgabe) Famotidin/Efavirenz (40 mg Einmalgabe/400 mg Einmalgabe)	Weder Aluminium/Magnesiumhydroxid- Antazida noch Famotidin veränderten die Resorption von Efavirenz	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens ändern, die Resorption von Efavirenz beeinflusst.
<b>ANTIPSYCHOTISCHE MITTEL</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 bis ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 bis ↑ 32) Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANTIEN</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin oder Acenocoumarol werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert.	Eine Dosisanpassung von Warfarin oder Acenocoumarol kann erforderlich sein.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin/Efavirenz (400 einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 bis ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 bis ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 bis ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 bis ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 bis ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 bis ↓ 53) (Abnahme der Carbamazepinkonzentrationen: CYP3A4-Induktion; Abnahme der Efavirenzkonzentrationen: CYP3A4- und CYP2B6-Induktion) Steady-State AUC, C <sub>max</sub> und C <sub>min</sub> des aktiven Carbamazepin-Epoxid-Metaboliten blieben unverändert. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung höherer Dosen beider Arzneimittel.	Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. eine andere antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden. Die Carbamazepin-Plasmaspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.
Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die CYP450- Isoenzyme-Substrate sind	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz besteht die Möglichkeit der Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderer Antikonvulsiva, die CYP450- Isoenzyme-Substrate sind.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Antikonvulsivum, das CYP450- Isoenzyme Substrat ist, sollte eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel des Antikonvulsivums durchgeführt werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Valproinsäure/Efavirenz (250 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Es sind begrenzte Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht.	Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Krampfanfällen überwacht werden.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen sind nicht zu erwarten, da Vigabatin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme ("Reuptake")-Inhibitoren (SSRI)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 bis ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 bis ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 bis ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 bis ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-Induktion)	Eine Erhöhung der Sertralin-Dosis sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Paroxetin/Efavirenz (20 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Fluoxetin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Da Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d.h. einen stark inhibitorischen Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>NOREPINEPHRIN UND DOPAMIN-WIEDERAUFNAHME-INHIBITOREN</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg Einzeldosis (verzögerte Freisetzung)/600 mg einmal täglich]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 bis ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 bis ↑ 80) (CYP2B6-Induktion)	Erhöhungen der Bupropiondosis sollten entsprechend des klinischen Ansprechens vorgenommen werden, jedoch sollte die empfohlene Maximaldosis von Bupropion nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung für Efavirenz ist nicht erforderlich.
<b>ANTIHIISTAMINIKA</b>		

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Cetirizin/Efavirenz (10 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 bis ↓ 30) Diese Änderungen werden als nicht klinisch relevant betrachtet. Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>KARDIOVASKULÄR WIRKSAME SUBSTANZEN</b>		
<b>Kalziumkanalblocker</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 bis ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 bis ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 bis ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 bis ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 bis ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 bis ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 bis ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 bis ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 bis ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 bis ↑ 26) (CYP3A4-Induktion) Die Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch relevant betrachtet.	Dosisanpassungen von Diltiazem sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Kalziumkanalblocker, der Substrat für CYP3A4 ist, besteht die Möglichkeit der Senkung der Plasmakonzentrationen des Kalziumkanalblockers.	Dosisanpassungen des Kalziumkanalblockers sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Kalziumkanalblockers).

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>LIPIDSENKENDE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 bis ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 bis ↓ 26) 2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 bis ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 bis ↓ 23) 4-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 bis ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 bis ↓ 51) Gesamte aktive HMG-Co-A- Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 bis ↓ 26)	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Atorvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 bis ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 bis ↑ 12)	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Pravastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 bis ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 bis ↓ 79) Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58% (↓ 39 bis ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 bis ↓ 58) Gesamte aktive HMG-Co-A- Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 60% (↓ 52 bis ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 bis ↓ 78) (CYP3A4 Induktion) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinträchtigte die Efavirenz AUC- oder C <sub>max</sub> -Werte nicht.	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Simvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Rosuvastatin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Faeces ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol + Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 bis ↓ 25) Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 bis ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 bis ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 bis ↓ 85) Levonorgestrel (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 bis ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 bis ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 bis ↓ 90) (Metabolismusinduktion) Efavirenz: Keine klinisch relevante Wechselwirkung. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist nicht bekannt.	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA)	In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenz- haltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasmaprogesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig.	Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zur Empfängnisverhütung eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Nach Markteinführung gab es gelegentlich Berichte über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten.	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Durch CYP3A4 metabolisierte Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Eine verminderte Exposition des Immunsuppressivum kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen.	Dosisanpassungen des Immunsuppressivums können erforderlich sein. Eine engmaschige Überwachung der Immunsuppressivakonzentration für zumindest 2 Wochen (bis eine stabile Konzentration erreicht ist) wird bei Beginn oder Ende einer Behandlung mit Efavirenz empfohlen.
<b>OPIOIDE</b>		
Methadon/Efavirenz (stabil eingestellt, 35-100 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 bis ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25bis ↓ 59) (CYP3A4-Induktion) In einer Studie mit HIV-infizierten Drogenabhängigen, die neben Efavirenz Methadon erhielten, zeigten sich erniedrigte Methadon- Plasmaspiegel und Anzeichen für einen Opiatentzug. Die Methadondosis wurde im Mittel um 22% erhöht, um die Entzugssymptome zu lindern.	Die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz sollte aufgrund des Risikos des Auftretens einer QTc-Verlängerung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).
Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Trotz der verringerten Exposition gegenüber Buprenorphin kam es bei keinem Patienten zu Entzugserscheinungen. Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin und Efavirenz ist eine Dosisanpassung möglicherweise nicht erforderlich.

<sup>a</sup> 90% Konfidenzintervalle, wenn nicht anders angegeben

<sup>b</sup> 95% Konfidenzintervalle

*Andere Wechselwirkungen:* Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Bei nicht-infizierten und HIV-infizierten Personen, die Efavirenz einnahmen, wurde über falsch-positive Testergebnisse einiger Urintests zum Screening auf Cannabinoide berichtet. In solchen Fällen wird die Durchführung spezifischerer Testverfahren empfohlen wie z.B. Gaschromatographie / Massenspektrometrie.



## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

In Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie zum Beispiel oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva, siehe Abschnitt 4.5) sollte immer eine Barrieremethode angewendet werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Efavirenz wird empfohlen, noch 12 Wochen lang nach Ende der Therapie mit Efavirenz geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.

### Schwangerschaft

Efavirenz darf nicht während einer Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Patientin erfordert eine derartige Behandlung. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Efavirenz beginnen (siehe Abschnitt 5.3).

Retrospektiv wurden sieben Fälle mit Befunden, die denen von Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelocele, entsprachen, berichtet. Dabei erhielten alle Mütter Efavirenz-haltige Therapien (davon ausgenommen Fixdosis-Kombinationen, welche Efavirenz enthalten) im ersten Trimenon. Zwei weitere Fälle (1 prospektiver und 1 retrospektiver) von mit Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelocele, vereinbaren Befunden, wurden nach Einnahme von Fixdosis-Kombinationen, welche Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthalten, berichtet. Ein Kausalzusammenhang dieser Fälle mit der Anwendung von Efavirenz in Bezug auf die genannten Defekte wurde nicht nachgewiesen. Da Neuralrohrdefekte während den ersten 4 Wochen der fetalen Entwicklung auftreten (zu der Zeit in der sich das Neuralrohr schließt), betrifft dieses potenzielle Risiko Frauen, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Efavirenz exponiert sind.

Bis Juli 2013 wurden dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (APR) prospektive Berichte von 904 Schwangerschaften gemeldet, während derer eine Exposition mit Efavirenz-haltigen Therapien im ersten Trimenon stattfand und die zu 766 Lebendgeburten führten. Bei einem Kind wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt und die Häufigkeit und das Verteilungsmuster anderer Geburtsfehler waren ähnlich derer, die bei mit nicht-Efavirenz-haltigen Therapien exponierten Kindern und HIV-negativen Kontrollen auftraten. Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekt in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten.

Missbildungen wurden bei Feten von mit Efavirenz behandelten Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Efavirenz beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efavirenz Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Efavirenz unterbrochen werden. Zur Vermeidung einer HIV-Übertragung wird empfohlen, dass Frauen mit einer HIV-Infektion ihre Kinder auf keinen Fall stillen sollten.

### Fertilität

Der Einfluss von Efavirenz auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde nur mit Wirkstoffdosen untersucht, die mit einer vergleichbaren oder geringeren systemischen Wirkstoffexposition beim Menschen mit der empfohlenen Efavirenzdosis erreicht werden. In diesen Studien wurde durch Efavirenz das Paarungsverhalten oder die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 100 mg/kg zweimal täglich). Samen oder Nachkommen von behandelten männlichen Ratten wurden nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 200 mg zweimal täglich). Die Reproduktionsleistung der Nachkommen von weiblichen Ratten, denen Efavirenz verabreicht worden war, wurde nicht geschädigt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Efavirenz kann Schwindel, Konzentrationsstörungen und/oder Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn diese Symptome auftreten, sollte den Patienten von der Ausübung potenziell gefährlicher Tätigkeiten wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Efavirenz wurde an über 9.000 Patienten untersucht. In einer Untergruppe von 1.008 erwachsenen Patienten, die täglich 600 mg Efavirenz in Kombination mit PI und/oder NRTI im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erhielten, waren die am häufigsten berichteten, behandlungsbedingten Nebenwirkungen von mindestens mittlerem Schweregrad, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten: Ausschlag (11,6%), Schwindel (8,5%), Übelkeit (8,0%), Kopfschmerzen (5,7%) und Müdigkeit (5,5%). Die ausgeprägtesten Nebenwirkungen mit Efavirenz sind Ausschläge und das Nervensystem betreffende Symptome (siehe Abschnitt 4.4). ZNS-Symptome beginnen gewöhnlich bald nach Therapiebeginn und bilden sich im Allgemeinen nach den ersten 2-4 Wochen zurück. Schwerwiegende Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, psychiatrische Nebenwirkungen einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid und Psychose-ähnliche Störungen und Anfälle wurden bei Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, berichtet.

Das Langzeit-Sicherheitsprofil von Therapieschemata, die Efavirenz enthielten, wurde in einer kontrollierten Studie (006) bewertet, in der Patienten Efavirenz +Zidovudin +Lamivudin (n = 412, mediane Dauer 180 Wochen), Efavirenz +Indinavir (n = 415, mediane Dauer 102 Wochen) oder Indinavir+Zidovudin +Lamivudin (n = 401, mediane Dauer 76 Wochen) erhielten. Es traten keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Langzeittherapie mit Efavirenz während dieser Studie auf.

##### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Efavirenz in der empfohlenen Dosierung in Kombinationstherapie (n = 1.008) wurden nachstehende Nebenwirkungen von mittlerem oder höherem Schweregrad berichtet, die (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) zumindest möglicherweise mit der Studientherapie in Verbindung stehen. Außerdem werden in Kursivschrift Nebenwirkungen angegeben, die nach Markteinführung im Zusammenhang mit Efavirenz enthaltenden antiretroviralen Therapieregimen beobachtet wurden. Die aufgeführten Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) oder nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
häufig	Hypertriglyzeridämie*
gelegentlich	Hypercholesterinämie*
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
häufig	abnormale Träume, Angstgefühl, Depression, Schlaflosigkeit*
gelegentlich	Affektlabilität, Aggression, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzination, Manie, Paranoia, <i>Psychose</i> <sup>‡</sup> , Suizidversuch, Suizidgedanken, Katatonie*

selten	<i>Wahnvorstellung<sup>‡‡</sup>, Neurose<sup>‡‡</sup>, vollendeter Suizid<sup>‡‡*</sup></i>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
häufig	<i>zerebellare Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen<sup>‡</sup>, Konzentrationsstörung (3,6 %), Schwindel (8,5 %), Kopfschmerzen (5,7 %), Somnolenz (2.0 %)*</i>
gelegentlich	<i>Unruhe, Amnesie, Ataxie, Koordinationsstörungen, Konvulsionen, abnormales Denken*, Tremor<sup>‡</sup></i>
nicht bekannt	Enzephalopathie
<b>Augenerkrankungen</b>	
gelegentlich	verschwommenes Sehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
gelegentlich	<i>Tinnitus<sup>‡</sup>, Schwindel</i>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
gelegentlich	<i>Flush<sup>‡</sup></i>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
häufig	Schmerzen im Abdomen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
gelegentlich	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
häufig	erhöhte Aspartataminotransferase (AST)*, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)*, erhöhte Gammaglutamyltransferase (GGT)*
gelegentlich	akute Hepatitis
selten	Leberversagen <sup>‡‡*</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes</b>	
sehr häufig	Hautausschlag (11,6%)*
häufig	Pruritus
gelegentlich	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom*
selten	<i>photoallergische Dermatitis<sup>‡</sup></i>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
gelegentlich	Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
häufig	Erschöpfung

<sup>\*</sup>, <sup>‡</sup>, <sup>‡‡</sup> Siehe Abschnitt *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen* für weitere Einzelheiten.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Information zur Beobachtung nach Markteinführung*

<sup>‡</sup>Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert; die Häufigkeiten wurden jedoch anhand von Daten aus 16 klinischen Studien ermittelt (n = 3.969).

## Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert, jedoch bei den mit Efavirenz behandelten Patienten in 16 klinischen Studien nicht als arzneimittelbezogene Vorfälle berichtet. Die Häufigkeitskategorie „selten“ wurde gemäß der Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (rev. 2. Sept. 2009) definiert, auf Basis der Annahme einer oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 0 Vorfällen bezogen auf die Anzahl der in diesen klinischen Studien mit Efavirenz behandelten Patienten (n = 3.969).

### *Ausschlag*

In klinischen Studien traten bei 26% der mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten Hautausschläge auf, verglichen mit 17% der Patienten, die in den Kontrollgruppen behandelt wurden. Die Hautausschläge wurden bei 18% der mit Efavirenz behandelten Patienten für behandlungsbedingt gehalten. Schwerwiegende Ausschläge traten bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten auf, und 1,7% brachen die Therapie aufgrund des Ausschlages ab. Die Inzidenz für Erythema multiforme oder das Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1%.

Bei den Hautausschlägen handelt es sich in der Regel um leichte bis mittelschwere makulopapulöse Exantheme, die innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz auftreten. Bei den meisten Patienten bessern sich diese Ausschläge bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Efavirenz aufgrund eines Hautausschlages unterbrochen wurde, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Efavirenz erneut begonnen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Corticosteroide zu empfehlen.

Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Die Häufigkeiten eines rezidivierenden Hautausschlages nach einer Umstellung von Nevirapin auf Efavirenz, hauptsächlich basierend auf retrospektiven Kohortendaten aus der Fachliteratur, liegen im Bereich von 13 bis 18 % und sind vergleichbar mit der Häufigkeit, die bei mit Efavirenz behandelten Patienten in klinischen Studien auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

### *Psychiatrische Symptome*

Schwere, psychiatrische Nebenwirkungen sind bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. In kontrollierten Studien war die Häufigkeit von spezifisch schweren psychiatrischen Ereignissen im Einzelnen wie folgt:

	Efavirenz-Schema (n=1.008)	Kontroll-Schema (n=635)
- schwere Depression	1,6%	0,6%
- Suizidgedanken	0,6%	0,3%
- nicht tödliche Suizidversuche	0,4%	0%
- aggressives Verhalten	0,4%	0,3%
- paranoide Reaktionen	0,4%	0,3%
- manische Reaktionen	0,1%	0%

Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren, psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben, mit Häufigkeiten von 0,3% für manische Reaktionen bis zu Häufigkeiten von 2,0% jeweils für schwere Depressionen bzw. Suizidgedanken. Es hat auch Post-Marketing-Berichte zu Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen, Psychose-ähnliche Störungen und Katatonie gegeben.

### *ZNS-Symptome*

In kontrollierten klinischen Studien waren häufig auftretende Nebenwirkungen unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen.

ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität traten bei 19% (schwerwiegend 2%) der Patienten im Vergleich zu 9% (schwerwiegend 1%) der Patienten der Kontrollgruppe auf. In klinischen Studien brachen 2% der mit Efavirenz behandelten Patienten die Therapie aufgrund solcher Symptome ab.

ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb des ersten Tages bzw. der ersten beiden Tage der Therapie auf und bilden sich im Allgemeinen innerhalb der ersten 2 - 4 Wochen zurück. In einer Studie mit nicht infizierten Probanden wies ein repräsentatives ZNS-Symptom eine mittlere Zeit bis zum Eintreten von 1 Stunde nach der Einnahme und eine mittlere Dauer von 3 Stunden auf. ZNS-Symptome können häufiger auftreten, wenn Efavirenz zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies könnte auf erhöhte Efavirenz-Plasmaspiegel zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint die Toleranz gegenüber diesen Symptomen zu verbessern und kann während der ersten Wochen der Therapie sowie bei Patienten empfohlen werden, die weiterhin unter diesen Symptomen leiden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduzierung oder die auf mehrere Dosen verteilte Einzeldosis hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen.

Analysen der Langzeitbeobachtungsdaten zeigten, dass bei einer Therapie über 24 Wochen hinaus die Inzidenzen von erstmalig auftretenden Symptomen im Bereich des Nervensystems bei mit Efavirenz behandelten Patienten generell denen in der Kontrollgruppe ähnlich waren.

Nach Markteinführung wurden Fälle von Ataxie und Enzephalopathie, die in Zusammenhang mit hohen Efavirenz-Spiegeln gebracht werden und Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Efavirenz auftraten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leberversagen*

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen, einschließlich Fälle von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder anderen erkennbaren Risikofaktoren, waren durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet und führten in einigen Fällen bis zur Transplantation oder zum Tod.

#### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Osteonekrose*

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4.).

#### *Laborwertabweichungen*

Leberenzyme: Anstiege von AST und ALT auf mehr als das 5-fache der Obergrenze des Normbereiches (ULN) wurden bei 3% der 1.008 mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten (5-8% nach Langzeittherapie in Studie 006) beobachtet. Ähnliche Erhöhungen waren bei mit Kontrollschemas behandelten Patienten zu beobachten (5% nach Langzeittherapie). GGT-Anstiege auf mehr als das 5-fache des ULN wurden bei 4% aller mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten und bei 1,5 - 2% der mit Kontrollschemas behandelten Patienten (7% der mit Efavirenz behandelten Patienten und 3% der Patienten der Kontrollgruppe nach Langzeittherapie) beobachtet.

Vereinzelte GGT-Anstiege bei Patienten unter Efavirenz können auf eine Enzyminduktion hinweisen. In der Langzeitstudie (006) wurde in jedem Behandlungsarm 1% der Patienten vorzeitig aus der Studie genommen aufgrund von Funktionsstörungen der Leber und der Galle.

Amylase: Bei klinischen Studien wurde in einer Untergruppe mit 1.008 Patienten ein asymptomatischer Anstieg der Amylasespiegel im Serum festgestellt. Dieser Wert war mehr als 1,5-fach höher als der obere Grenzwert des Normbereichs für Amylase bei 10% der mit Efavirenz behandelten Patienten und bei 6% der Patienten, die mit Kontrollschemata behandelt wurden. Die klinische Signifikanz des asymptomatischen Anstieges des Amylasespiegels im Serum ist unbekannt.

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern waren generell mit denen Erwachsener vergleichbar. Ausschlag wurde bei Kindern häufiger (in einer klinischen Studie mit 57 Kindern, die Efavirenz über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten, wurde Ausschlag bei 46% berichtet) und oft als schwerwiegender berichtet als bei Erwachsenen (schwerer Ausschlag wurde bei 5,3% der Kinder berichtet). Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden. Obwohl ZNS-Symptome bei Kleinkindern schlecht zu beurteilen sind, scheinen sie bei Kindern weniger häufig zu sein und waren generell von milder Intensität. In einer Studie mit 57 Kindern traten bei 3,5% der Patienten ZNS-Symptome von mittlerem Schweregrad auf, vorwiegend Schwindel.

Kein Kind zeigte schwerwiegende Symptome oder musste die Therapie aufgrund von ZNS-Symptomen abbrechen. Diarrhöe trat bei sechs von 19 (32%) Kindern im Alter von 3 - 8 Jahren auf, die Efavirenz Lösung zum Einnehmen in Kombination mit Nelfinavir (20 - 30 mg/kg dreimal täglich) und einem oder mehreren NRTI einnahmen.

#### Andere spezielle Patientengruppen

##### *Leberenzyme bei mit Hepatitis B oder C koinfizierten Patienten*

Im Datensatz der Langzeitstudie 006 waren beim Screening 137 der mit einem Efavirenz-haltigen Therapieregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 68 Wochen) und 84 der mit einem Kontrollregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 56 Wochen) seropositiv für Hepatitis B (positiv für Oberflächenantigen) und/oder C (positiv für Hepatitis C-Antikörper). Unter diesen koinfizierten Patienten entwickelten 13% der Patienten mit dem Efavirenz-Therapiearm einen Anstieg der AST um mehr als das 5-fache des oberen Normwerts sowie 7% der Kontrollgruppe. Einen Anstieg der ALT um mehr als das 5-fache des oberen Normwerts entwickelten 20% der Patienten im Efavirenz-Therapiearm sowie 7% in der Kontrollgruppe. Von den koinfizierten Patienten brachen 3%, die mit Efavirenz behandelt wurden und 2% in der Kontrollgruppe aufgrund von Leberfunktionsstörungen die Studie ab (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Annex V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg einnahmen, haben über verstärkte neurologische Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Efavirenz sollte allgemeine, unterstützende Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten/der Patientin beinhalten. Aktivkohle kann zur Entfernung des nicht absorbierten Efavirenz angewendet werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Da Efavirenz stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung: Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase.

ATC-Code: J05AG03

#### Wirkmechanismus

Efavirenz ist ein NNRTI von HIV-1. Efavirenz ist ein nicht kompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 und hemmt nicht signifikant die HIV-2-RT oder zelluläre DNA-Polymerasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oder  $\delta$ ).

#### Kardiale Elektrophysiologie

Der Effekt von Efavirenz auf das QTc-Intervall wurde in einer positiv- und placebokontrollierten Open-label QTc-Studie evaluiert. Bei dieser Studie mit einer fixen Einzelsequenz, 3-Perioden und einem 3-fach Cross-over Design wurden 58 gesunde Probanden, die reich waren an CYP2B6 Polymorphismen, untersucht. Nach Gabe einer Tagesdosis von 600 mg Efavirenz über eine Behandlungszeit von 14 Tagen betrug der mittlere  $C_{max}$ -Wert bei Probanden mit CYP2B6 \*6/\*6 Genotyp das 2,25-fache des mittleren  $C_{max}$ -Wertes bei Probanden mit CYP2B6 \*1/\*1 Genotyp. Eine positive Korrelation zwischen der Efavirenz-Konzentration und der Verlängerung des QTc-Intervalls wurde beobachtet. Infolge dieser Korrelation betrugen bei Probanden mit CYP2B6 \*6/\*6 Genotyp nach Gabe einer Tagesdosis von 600 mg über eine Behandlungszeit von 14 Tagen die mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls 8,7 ms und die dazugehörige obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls 11,3 ms (siehe Abschnitt 4.5).

#### Antivirale Wirksamkeit

Die für eine 90- bis 95%ige Hemmung des Wildtyps oder Zidovudin-resistenter Labor- und klinischer Isolate *in vitro* erforderliche Konzentration von Efavirenz lag bei lymphoblastoiden Zelllinien, peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und Makrophagen-/Monozytenkulturen im Bereich von 0,46 bis 6,8 nM.

#### Resistenz

Die Wirksamkeit von Efavirenz in der Zellkultur gegen Virusvarianten mit Aminosäuresubstitutionen an Positionen 48, 108, 179, 181 oder 236 in der RT oder Varianten mit Aminosäuresubstitutionen in der Protease war der bei Virusstämmen des Wildtyps beobachteten ähnlich. Die Einzelsubstitutionen, die zur höchsten Resistenz gegen Efavirenz in der Zellkultur führten, entsprechen einer Leucin-in-Isoleucin-Umwandlung an Position 100 (L100I, eine 17- bis 22-fache Resistenz) und einer Lysin-in-Asparagin-Umwandlung an Position 103 (K103N, eine 18- bis 33-fache Resistenz). Bei zusätzlichen anderen Aminosäuresubstitutionen in der RT wurde ein über 100facher Empfindlichkeitsverlust gegen K103N-exprimierende HIV-Varianten beobachtet.

Während klinischer Studien mit Efavirenz in Kombination mit Indinavir oder Zidovudin + Lamivudin erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Viruslast-Rebound. Diese Mutation wurde in 90% der mit

Efavirenz behandelten Patienten mit virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen Efavirenz in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit Efavirenz angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf.

### Kreuzresistenz

Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt. Zwei von drei untersuchten Delavirdin-resistenten klinischen Isolaten wiesen eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz auf und enthielten die K103N-Substitution. Ein drittes Isolat, das eine Substitution an Position 236 der RT trug, war nicht kreuzresistent gegen Efavirenz.

Aus PBMC gewonnene Virusisolate von an klinischen Studien mit Efavirenz teilnehmenden Patienten, die Anzeichen eines Behandlungsversagens (Viruslast-Rebound) zeigten, wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber NNRTI untersucht. 13 Isolate, die zuvor als resistent gegen Efavirenz charakterisiert wurden, waren ebenfalls gegen Nevirapin und Delavirdin resistent. Es wurde festgestellt, dass fünf dieser NNRTI-resistenten Isolate K103N oder eine Valin-zu-Isoleucin-Substitution an Position 108 (V108I) in der RT aufwiesen. Drei nach dem Behandlungsversagen mit Efavirenz getestete Isolate blieben in der Zellkultur gegen Efavirenz empfindlich und waren auch gegenüber Nevirapin und Delavirdin empfindlich.

Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und PI ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering. Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTI ist aufgrund der verschiedenen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkmechanismus gering.

### Klinische Wirksamkeit

Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt mit CD4-Zellzahlen von  $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder mit PI oder NNRTI vorbehandelten Patienten, nicht in kontrollierten Studien untersucht. Die anhand kontrollierter Studien gewonnenen klinischen Erfahrungen mit Kombinationen, einschließlich Didanosin oder Zalcitabin, sind begrenzt.

In zwei kontrollierten Studien (006 und ACTG 364) von ca. einjähriger Dauer mit Efavirenz in Kombination mit NRTI und/oder PI wurden die Verringerung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze des Assays und erhöhte CD4-Lymphozytenzahlen an antiretroviral unbehandelten und NRTI-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten aufgezeigt. Die Studie 020 ergab bei den NRTI-vorbehandelten Patienten eine vergleichbare Wirkung über 24 Wochen.

In diesen Studien betrug die Dosis von Efavirenz einmal täglich 600 mg; die Dosis von Indinavir, wenn es mit Efavirenz angewendet wurde, war alle 8 Stunden 1.000 mg und wenn es ohne Efavirenz eingesetzt wurde, alle 8 Stunden 800 mg. Die Dosis von Nelfinavir lag bei dreimal täglich 750 mg. Die Standarddosen der NRTI wurden in jeder dieser Studien alle 12 Stunden gegeben.

*Studie 006*, eine randomisierte, unverblindete Studie, verglich Efavirenz + Zidovudin + Lamivudin oder Efavirenz + Indinavir mit Indinavir + Zidovudin + Lamivudin bei 1.266 Patienten mit dem Einschlusskriterium, dass sie zu Studienbeginn nicht mit Efavirenz, Lamivudin, NNRTI oder PI vorbehandelt waren. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 341 Zellen/mm<sup>3</sup>, und im Durchschnitt betrug der HIV-RNA Ausgangswert 60.250 Kopien/ml. Die Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006, bezogen auf eine Subgruppe von 614 Patienten, die für mindestens 48 Wochen an der Studie teilnahmen, sind Tabelle 3 zu entnehmen. In der Analyse der Ansprechraten (die Analyse der Patienten, die die Studien nicht abgeschlossen haben (*Non-completers*), entspricht der Therapieversager-Analyse [NC = F]) wurde bei Patienten, die aus irgendwelchen Gründen die Studie vorzeitig abbrachen oder bei denen eine HIV-RNA-Messung fehlte, der entweder eine Messung vorausging oder eine Messung folgte, die über der quantifizierten Analysengrenze lag, an den fehlenden Zeitpunkten angenommen, dass sie eine HIV-RNA von über 50 oder über 400 Kopien/ml aufweisen.



**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006**

Behandlungs-Schemata <sup>d</sup>	n	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA		Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zel- lzahlen Zellen/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> ) 48 Wochen
		< 400 Kopien/ml (95%-K.I. <sup>b</sup> ) 48 Wochen	< 50 Kopien/ml (95%-K.I. <sup>b</sup> ) 48 Wochen	
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, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (*Non-completer*) = Therapieversager;

<sup>b</sup> K.I., Konfidenzintervall;

<sup>c</sup> S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes;

<sup>d</sup> EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir;

Die Langzeitergebnisse über 168 Wochen der Studie 006 (160 Patienten vollendeten die Studie unter EFV+IDV-Therapie, 196 Patienten unter EFV+ZDV+3TC-Therapie und 127 Patienten unter IDV+ZDV+3TC-Therapie) lassen auf das Anhalten der Wirksamkeit bezogen auf die Prozentsätze der Patienten mit < 400 Kopien/ml HIV-RNA sowie < 50 Kopien/ml HIV-RNA und bezogen auf die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert schließen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den Studien ACTG 364 und 020 sind in Tabelle 4 dargestellt. In der Studie ACTG 364 wurden 196 Patienten aufgenommen, die mit NRTI, aber nicht mit PI oder NNRTI vorbehandelt waren. In der Studie 020 wurden 327 Patienten aufgenommen, die mit NRTI, aber nicht mit PI oder NNRTI vorbehandelt waren. Die Ärzte durften die NRTI-Schemata ihrer Patienten nach Aufnahme in die Studie umstellen. Die Ansprechraten waren am höchsten bei den Patienten, bei denen die NRTI umgestellt wurden.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für Studien ACTG 364 und 020**

Studiennummer/ Behandlungsschemata <sup>b</sup>	n	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA				Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zellzahle n	
		%	(95% K.I. <sup>c</sup> )	%	(95% K.I.)	Zellen/m <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Studie ACTG 364		< 500 Kopien/ml		< 50 Kopien/ml			
48 Wochen							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020		< 400 Kopien/ml		< 50 Kopien/ml			
24 Wochen							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (*Non-completer*) = Therapieversager;

<sup>b</sup> EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir; NRTI, nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor; NFV, Nelfinavir;

<sup>c</sup> K.I., Konfidenzintervall für den Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen;

<sup>d</sup> S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes;

--- nicht durchgeführt

### Kinder und Jugendliche

ACTG 382 ist eine zurzeit laufende unkontrollierte Studie, die an 57 mit NRTI vorbehandelten pädiatrischen Patienten (3 - 16 Jahre) zur Bestimmung der Pharmakokinetik, antiviralen Wirksamkeit und Sicherheit von Efavirenz in Kombination mit Nelfinavir (20 - 30 mg/kg dreimal täglich) und einem oder mehreren NRTI durchgeführt wird. Die Anfangsdosis von Efavirenz entsprach einer Dosis von 600 mg (ist der mittels Körpergewicht errechneten Körpergröße angepasst). Die Ansprechrate basierend auf NC = F-Analyse des Prozentsatzes von Patienten mit Plasma HIV-RNA < 400 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 60% (95%, K. I. 47, 72), und 53% (K. I. 40, 66) basierend auf dem Prozentsatz von Patienten mit Plasma HIV-RNA < 50 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl erhöhte sich auf  $63 \pm 34,5$  Zellen/mm<sup>3</sup> vom Ausgangswert. Die Dauer des Ansprechens war ähnlich der, die bei erwachsenen Patienten gesehen wurde.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Bei nicht-infizierten Probanden wurden 5 Stunden nach Anwendung oraler Einzeldosen von 100 mg bis 1.600 mg Plasma-Spitzenkonzentrationen von Efavirenz von 1,6 - 9,1 µM erreicht.

Dosisabhängige Anstiege von  $C_{max}$  und AUC wurden für Dosen bis zu 1.600 mg beobachtet; die Anstiege waren nicht proportional, was auf eine verminderte Resorption bei höheren Dosen hinweist. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentrationen (3 - 5 Stunden) veränderte sich nach mehrfacher Dosierung nicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von 6 - 7 Tagen erreicht.

Bei HIV-infizierten Patienten waren die mittleren  $C_{max}$ -,  $C_{min}$ - und AUC-Werte mit Tagesdosen von 200 mg, 400 mg und 600 mg im Steady-State linear. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten, lag der Wert von  $C_{max}$  im Steady-State bei  $12,9 \pm 3,7$  µM (29%) [Mittelwert  $\pm$  SD (% C.V.)], der Mittelwert von  $C_{min}$  im Steady-State bei  $5,6 \pm 3,2$  µM (57%) und der AUC-Wert bei  $184 \pm 73$  µM·h (40%).

## Nahrungseffekte

Im Vergleich zu Fastenbedingungen, stiegen die AUC und  $C_{\max}$ -Werte einer Einzeldosis von 240 mg Efavirenz Lösung zum Einnehmen bei nicht infizierten erwachsenen Probanden um 30% bzw. 43% an, wenn die Lösung mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde.

## Verteilung

Efavirenz wird stark an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden (ca. 99,5 - 99,75%). Bei HIV-1-infizierten Patienten (n = 9), die mindestens einen Monat lang einmal täglich 200 bis 600 mg Efavirenz erhielten, lagen die Liquorkonzentrationen im Bereich von 0,26 bis 1,19% (Mittelwert 0,69%) der entsprechenden Plasmakonzentration. Dieser Anteil ist circa um das 3fache höher als die nicht an Protein gebundene (freie) Efavirenz-Fraktion in Plasma.

## Biotransformation

Studien an Menschen und *in vitro* mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-System zu hydroxylierten Metaboliten mit anschließender Glucuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten metabolisiert wird. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die *in vitro* Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isoenzyme sind und dass Efavirenz die P450-Isozyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In *in vitro* Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Der Efavirenz-Plasmaspiegel kann bei Patienten mit der homozygot vererbten Variante G516T des CYP2B6-Isoenzym erhöht sein. Die klinischen Auswirkungen dieses Zusammenhangs sind nicht bekannt. Die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen, die mit Efavirenz in Zusammenhang gebracht werden, häufiger auftreten oder schwerwiegender verlaufen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch die Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 seinen eigenen Metabolismus induziert, was für einige Patienten klinisch relevant sein könnte. Bei nicht infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200 – 400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22 - 42% niedriger) und einer kürzeren terminalen Halbwertszeit verglichen mit der Halbwertszeit nach Gabe der Einzeldosis (siehe unten). Efavirenz induziert auch UGT1A1. Die Exposition von Raltegravir (ein UGT1A1-Substrat) wird durch die Anwesenheit von Efavirenz reduziert (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2). Obwohl *in vitro* Daten zeigen, dass Efavirenz die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19 hemmt, wurden *in vivo* widersprüchliche Berichte von erhöhter und erniedrigter Substratkonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz bekannt. Die endgültige Auswirkung, der Nettoeffekt, einer gleichzeitigen Einnahme ist unklar.

## Elimination

Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertszeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen und 40 - 55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14 - 34% der radioaktiv markierten Efavirenz-Dosis wurden im Harn wiedergefunden, und weniger als 1% der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

## Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie war bei dem einzigen Patienten, der an einer schweren Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) litt, die Halbwertszeit verdoppelt und wies auf ein viel größeres Anreicherungspotenzial hin. Eine Mehrfachdosisstudie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation A) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten waren nicht ausreichend um festzustellen, ob eine mittelschwere oder schwere Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation B oder C) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinträchtigt.

## Geschlecht, Rasse und ältere Patienten

Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen und Patienten, die aus der asiatischen Region und von den pazifischen Inseln stammen, gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen dennoch keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden. Bei älteren Patienten wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

## Kinder und Jugendliche

Bei 17 Kindern, die eine in der Prüfung befindliche, der Handelsformulierung entsprechende Lösung zum Einnehmen erhielten, wobei die Dosis auf Basis der Körpergröße so angepasst wurde, dass sie einer Erwachsenenosis von 600 mg Kapseln entsprach, betrug  $C_{\max}$  im *Steady-State* 11,8  $\mu\text{M}$ ,  $C_{\min}$  im *Steady-State* 5,2  $\mu\text{M}$  und AUC 188  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . In einer Gruppe mit 6 Kindern im Alter von 3 - 5 Jahren, die ihr Behandlungsregime einhielten, betrug die mittlere AUC 147  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , was 23% niedriger als erwartet war. Daher beinhaltet die Dosisempfehlung in Tabelle 1 eine höhere Dosis der Efavirenz-Lösung für diese jüngeren Kinder.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Efavirenz war in den konventionellen Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen.

Efavirenz induzierte bei Ratten fetale Resorptionen. Bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Zynomolgus-Affen, die Dosen erhielten, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, wurden Fehlbildungen beobachtet. Anenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet.

Bei Zynomolgus-Affen, die für ein Jahr oder länger Efavirenz in einer Dosis erhielten, die zu mittleren AUC-Werten führten, die etwa um das 2-fache über denen lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis auftraten, wurde eine Gallengangshyperplasie beobachtet. Die Gallengangshyperplasie entwickelte sich nach Beendigung der Behandlung zurück. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens oder länger als 1 Jahr in einer Dosierung erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma-AUC-Werten führten, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kanzerogenitätsstudien zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, aber nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potenzielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt.

Kanzerogenitätsstudien an männlichen Mäusen und männlichen und weiblichen Ratten waren negativ. Während das kanzerogene Potenzial beim Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass der klinische Nutzen von Efavirenz das potenzielle Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen aufwiegt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mittelkettige Triglyceride

Benzoessäure (E210)

Erdbeer/Pfefferminz-Aroma [enthält Benzylalkohol (E1519) and Propylenglykol (E1520)]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die Lösung zum Einnehmen sollte innerhalb eines Monats nach Anbruch der Flasche verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Polypropylenverschluss mit 180 ml Lösung zum Einnehmen. Der Faltschachtel liegt eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Flaschenhalsadapter zum Eindrücken bei.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/005

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung: 23. April 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STOCRIN 600 mg Filmtabletten  
STOCRIN 50 mg Filmtabletten  
STOCRIN 200 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### STOCRIN 600 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 249,6 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

### STOCRIN 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Efavirenz.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 20,8 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

### STOCRIN 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Efavirenz.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 83,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

### Stocrin 600 mg Filmtabletten

Dunkelgelb, kapselförmig und mit der Prägung „225“ auf einer Seite.

### STOCRIN 50 mg Filmtabletten

Gelb, rund und mit der Prägung „113“ auf einer Seite.

### STOCRIN 200 mg Filmtabletten

Gelb, rund und mit der Prägung „223“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

STOCRIN ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.

STOCRIN wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von  $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PI wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der STOCRIN enthaltenden Schemata vor.

Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie ist von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt einzuleiten.

### Dosierung

Efavirenz muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen wird die Einnahme der Dosis vor dem Schlafengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis für Efavirenz in Kombination mit nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit oder ohne PI (siehe Abschnitt 4.5) beträgt einmal täglich 600 mg oral.

#### *Dosisanpassung*

Wird Efavirenz zusammen mit Voriconazol angewendet, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg alle 12 Stunden erhöht werden und die Efavirenz-Dosis auf 50%, d.h. auf 300 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Voriconazol ist die ursprüngliche Dosierung von Efavirenz wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Efavirenz zusammen mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr angewendet wird, kann eine Dosiserhöhung von Efavirenz auf 800 mg/Tag in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre)*

Die empfohlene Dosis von Efavirenz in Kombination mit einem PI und/oder NRTI für Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren ist Tabelle 1 zu entnehmen. Efavirenz Tabletten dürfen nur dann an Kinder verabreicht werden, wenn diese die Tabletten zuverlässig schlucken können.

**Tabelle 1**  
**Pädiatrische Dosis bei einmal täglicher Anwendung\***

<b>Körpergewicht kg</b>	<b>Efavirenz Dosis (mg)*</b>
13 bis < 15	200
15 bis < 20	250
20 bis < 25	300
25 bis < 32,5	350
32,5 bis < 40	400
≥ 40	600

\* Efavirenz 50 mg, 200 mg und 600 mg-Filmtabletten stehen zur Verfügung.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.4).



## *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Lebererkrankung sollten ihre normale, empfohlene Dosis Efavirenz erhalten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige unerwünschte Reaktionen, insbesondere hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

## *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 13 kg sind nicht gesichert. Derzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

## Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass STOCRIN auf nüchternen Magen eingenommen wird. Erhöhte Efavirenz Konzentrationen, die nach der Einnahme von STOCRIN mit dem Essen beobachtet wurden, können zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin), da Konkurrenz um CYP3A4 durch Efavirenz zur Hemmung des Metabolismus führen kann und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z.B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5), aufgrund des Risikos einer Verringerung der Serumkonzentrationen und der klinischen Wirkung von Efavirenz.

Patienten mit:

- plötzlichen Todesfällen in der Familienanamnese oder kongenitaler Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm, oder mit anderen Erkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern.
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie oder mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Auswurfraction in der Vorgeschichte.
- schweren Störungen des Elektrolytgleichgewichtes, z.B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.

Patienten die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (proarrhythmische Eigenschaften). Zu diesen Arzneimittel gehören:

- Antiarrhythmika der Klassen IA und III,
- Neuroleptika, Antidepressiva,
- bestimmte Antibiotika, darunter einige Vertreter der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol und Triazol-Antimykotika,
- bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol),
- Cisaprid,
- Flecainid,
- bestimmte Antimalariamittel,
- Methadon.

Gleichzeitige Anwendung mit Elbasvir/Grazoprevir, da signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.5). Dieser Effekt beruht auf Induktion von CYP3A4 oder P-gp durch Efavirenz und es ist dementsprechend eine Verminderung des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir zu erwarten.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Efavirenz darf nicht als alleiniges Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet oder als einziges Arzneimittel bei Versagen eines Therapieschemas ergänzt werden. Es bilden sich schnell resistente Viren, wenn Efavirenz als Monotherapie gegeben wird. Bei der Wahl neuer antiretroviraler Arzneimittel, die in Kombination mit Efavirenz verwendet werden sollen, ist das Potenzial für eine Viruskreuzresistenz zu beachten (siehe Abschnitt 5.1).

Efavirenz soll nicht gleichzeitig mit einer fixen Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil angewendet werden, es sei denn, es ist zur Dosisanpassung notwendig (z.B. bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin).

Die gemeinsame Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Efavirenz kann die Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir signifikant reduzieren und damit die therapeutische Wirkung verringern. Die gemeinsame Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Efavirenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Einnahme von Ginkgo-biloba-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn der Arzt/die Ärztin gleichzeitig mit Efavirenz weitere Arzneimittel verschreibt, muss er/sie die entsprechende Fachinformation beachten.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Wenn ein antiretrovirales Arzneimittel in einem Kombinationsschema wegen Verdachts auf Unverträglichkeit abgesetzt wird, muss sorgfältig überlegt werden, ob nicht alle anderen antiretroviralen Arzneimittel gleichzeitig abgesetzt werden sollten. Nach Besserung der Unverträglichkeitssymptome sollten die antiretroviralen Arzneimittel sofort wieder zusammen angewendet werden. Eine intermittierende Monotherapie und die sequentielle Wiedereinführung antiretroviraler Arzneimittel sind nicht ratsam, weil hierdurch die Möglichkeit einer Selektion von resistenten Viren erhöht werden könnte.

#### Ausschlag

Ein leichter bis mittelschwerer Hautausschlag wurde in klinischen Studien mit Efavirenz berichtet, der unter Therapiefortsetzung im Allgemeinen wieder verschwand. Geeignete Antihistaminika und/oder Corticosteroide können die Verträglichkeit erhöhen sowie den Rückgang des Ausschlages beschleunigen. Ein schwerwiegender, mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut einhergehender Ausschlag wurde bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenz von Erythema multiforme oder des Stevens-Johnson-Syndroms lag bei ca. 0,1%. Die Therapie mit Efavirenz ist bei Auftreten eines schwerwiegenden Hautausschlages mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, unter Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Wird die Therapie mit Efavirenz abgesetzt, ist zu überlegen, ob die anderen antiretroviralen Arzneimittel ebenfalls abgesetzt werden sollten, um die Entwicklung resistenter Viren zu verhindern (siehe Abschnitt 4.8).

Die Erfahrung mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Efavirenz wird für Patienten, die während der

Einnahme eines anderen NNRTI eine lebensgefährliche Hautreaktion (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) hatten, nicht empfohlen.

### Psychiatrische Symptome

Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu besitzen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei den Patienten mit Depressionen in der Anamnese.

Nach Markteinführung hat es auch Berichte zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen, Psychose-ähnlichen Störungen und Katatonie gegeben. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer Depression, Psychose oder Suizidgedanken sofort Ihren Arzt/Ärztin kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Fortsetzung der Therapie den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

### ZNS-Symptome

Symptome einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, abnormales Träumen sind häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Gewöhnlich treten ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten 2 - 4 Wochen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass wenn sie auftreten, diese gängigen Symptome sich wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf das anschließende Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

Late-onset Neurotoxizität, einschließlich Ataxie und Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Verlangsamung der psychomotorischen Fähigkeiten, Psychose, Delirium), kann Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Efavirenz einsetzen. Einige Fälle spät einsetzender Neurotoxizität traten bei Patienten mit genetisch bedingtem CYP2B6 Polymorphismus auf, sie werden, trotz Einnahme von Standarddosen STOCRIN, mit erhöhten Efavirenz-Spiegeln assoziiert. Patienten, die Anzeichen und Symptome schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufweisen, sollen umgehend untersucht werden, um zu prüfen, ob diese Symptome möglicherweise auf eine Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und ob ein Abbruch der STOCRIN Therapie zu rechtfertigen ist.

### Anfälle

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden Krampfanfälle beobachtet, im Allgemeinen bei bekannter medizinischer Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig ein begleitendes antikonvulsives Arzneimittel, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, das hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

### Leberreaktionen

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen traten bei Patienten auf, die keine vorbestehende Lebererkrankung und keine anderen erkennbaren Risikofaktoren aufwiesen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten ohne vorbestehende Leberfunktionsstörung und ohne andere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

### Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei der Anwendung von Efavirenz wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit einem bekannten Torsade de Pointes -Risiko oder bei der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Torsade de Pointes-Risiko sollten daher medikamentöse Alternativen zu Efavirenz erwogen werden.

#### Nahrungseffekte

Die Einnahme von Efavirenz mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen. Es wird empfohlen, Efavirenz auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Zubettgehen einzunehmen.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumonie hervorgerufen durch *Pneumocystis jirovecii* (vormals bekannt als *Pneumocystis carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Besondere Patientengruppen

##### Leberkrankungen

Efavirenz ist bei Patienten mit schwerer Leberschädigung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2) und wird bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung nicht empfohlen, da die Datenlage nicht ausreicht um festzustellen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da Efavirenz weitgehend über Cytochrom P450 metabolisiert wird und die klinische Erfahrung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung begrenzt ist, ist bei der Anwendung von Efavirenz bei Patienten mit leichten Lebererkrankungen Vorsicht geboten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen, besonders aber hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden. Zur Beurteilung

der Lebererkrankung müssen in regelmäßigen Abständen Labortests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normbereichs muss der Nutzen der Therapiefortsetzung mit Efavirenz gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die mit Lebertoxizität assoziiert werden, wird die Überwachung der Leberenzyme ebenfalls empfohlen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auch auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

#### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Bei dieser Patientengruppe wird eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen.

#### *Ältere Patienten*

Aufgrund der unzureichenden Anzahl älterer Patienten in klinischen Studien konnte nicht festgestellt werden, ob diese anders ansprechen als jüngere Patienten.

#### *Kinder und Jugendliche*

Efavirenz wurde bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 13 kg nicht untersucht. Daher darf Efavirenz bei Kindern unter 3 Jahren nicht verabreicht werden.

Bei 26 von 57 mit Efavirenz behandelten Kindern (46 %) wurden während eines Zeitraums von 48 Wochen über Ausschläge berichtet, die bei drei Patienten schwerwiegend waren. Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

#### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Personen mit einer solchen Stoffwechselstörung können Efavirenz-Lösung zur oralen Anwendung, die Lactose-frei ist, einnehmen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Efavirenz ist ein *in vivo* Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1. Verbindungen, die Substrate für diese Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasmakonzentrationen aufweisen. *In vitro* ist Efavirenz auch ein Inhibitor von CYP3A4. Theoretisch könnte Efavirenz daher die Exposition von CYP3A4 Substraten zunächst erhöhen, so dass bei CYP3A4 Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.3). Efavirenz kann ein CYP2C19- und ein CYP2C9-Induktor sein. Allerdings wurde *in vitro* auch eine Hemmung dieser Enzyme beobachtet, sodass die endgültige Auswirkung einer gleichzeitigen Einnahme von Substraten dieser Enzyme unklar ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz und Arzneimitteln (beispielsweise Ritonavir) oder Nahrungsmitteln (beispielsweise Grapefruitsaft), die die CYP3A4- oder CYP2B6-Aktivität hemmen, kann auch die Efavirenz-Exposition erhöhen. Verbindungen oder pflanzliche Zubereitungen (zum Beispiel *Ginkgo-biloba*-Extrakte und Johanniskraut), die diese Enzyme induzieren, können die Plasmakonzentration von Efavirenz senken. Die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### QTc-Intervall verlängernde Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit folgenden Arzneimitteln (diese können das QTc-Intervall verlängern und Torsade de Pointes verursachen) ist kontraindiziert: Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und Antidepressiva, bestimmte Antibiotika, darunter einige Vertreter der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol und Triazol-Antimykotika, bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol), Cisaprid, Flecainid, bestimmte Antimalariamittel und Methadon (siehe Abschnitt 4.3).

### Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung

Efavirenz darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepriidil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Efavirenz darf nicht gleichzeitig mit Elbasvir/Grazoprevir angewendet werden, da signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir zu erwarten sind. Dies beruht auf einer Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme und/oder Transportproteine, wodurch eine Verminderung des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.5).

### Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Johanniskraut oder einer pflanzlichen Zubereitung von Johanniskraut ist kontraindiziert. Die Plasmaspiegel von Efavirenz können durch die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut verringert werden, was auf einer Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme und/oder Transportproteine durch Johanniskraut beruht. Wenn der Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss Johanniskraut abgesetzt und die Virus-Spiegel sowie, wenn möglich, die Efavirenz-Spiegel bestimmt werden. Die Efavirenz-Spiegel können nach dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen, und die Efavirenzdosis muss möglicherweise angepasst werden. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

## Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Wirkstoffen sowie anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt ("↑" bedeutet Anstieg, "↓" Abnahme, "↔" keine Veränderung). Die 90% oder 95 % Konfidenzintervalle (KI) sind sofern vorhanden in Klammern angegeben. Die Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, mit gesunden Probanden durchgeführt.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen**

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>HIV-antivirale Wirkstoffe</b>		
<b>Proteaseinhibitoren (PI)</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/100 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓9 bis ↑10) C <sub>max</sub> : ↑17%* (↑8 bis ↑27) C <sub>min</sub> : ↓42%* (↓31 bis ↓51)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit einem NNRTI notwendig ist, sollten in Kombination mit Efavirenz eine Dosiserhöhung, von Atazanavir und Ritonavir auf 400 mg bzw. 200 mg, und eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/200 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔*/** (↓10 bis ↑26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓5 bis ↑26) C <sub>min</sub> : ↑12%*/** (↓16 bis ↑49) (CYP3A4-Induktion). * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C <sub>min</sub> kann einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben. ** gestützt auf historische Daten	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg zweimal täglich*/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)  *weniger als die empfohlene Dosis, bei empfohlener Dosis sind ähnliche Ergebnisse zu erwarten	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-Hemmung)	Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen C <sub>min</sub> von Darunavir führen. Wenn Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir eingesetzt wird, sollte Darunavir/Ritonavir in einer Dosis von 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg zweimal täglich/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. Siehe auch Ritonavir weiter unten.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz  Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.  Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.  Nicht empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition der beiden PI signifikant reduziert wird.
Indinavir/Efavirenz (800 mg alle 8 Stunden/200 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 bis ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Eine ähnliche Reduktion der Indinavir-Exposition wurde auch beobachtet, wenn Indinavir 1.000 mg alle 8 Stunden mit Efavirenz 600 mg einmal täglich gegeben wurde. (CYP3A4-Induktion) Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavirkonzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Interaktion in Betracht gezogen werden, wenn ein Regime gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch Efavirenz enthält.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg zweimal täglich/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 bis ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 bis ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 bis ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung Das geometrische Mittel der C <sub>min</sub> für Indinavir (0,33 mg/l) bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir und Efavirenz war höher als die in bisherigen Studien gemessene mittlere C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) für Indinavir als Monotherapie in einer Dosierung von 800 mg alle 8 Stunden. In HIV-1-infizierten Patienten (n = 6) war die Pharmakokinetik von Indinavir und von Efavirenz im Allgemeinen vergleichbar mit der nicht-infizierter Probanden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Indinavir oder Indinavir/Ritonavir ist keine Anpassung der Efavirenz-Dosis notwendig.  Siehe Ritonavir weiter unten.



Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<p>Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Tabletten/ Efavirenz (400/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich) (500/125 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Deutliche Reduktion der Lopinavir- Exposition.</p> <p>Lopinavir-Konzentration: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte eine Dosiserhöhung von Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen um 33% erwogen werden (4 Kapseln/ca. 6,5 ml zweimal täglich statt 3 Kapseln/5 ml zweimal täglich). Es ist Vorsicht geboten, da diese Dosisanpassung bei einigen Patienten möglicherweise nicht ausreicht. Bei Gabe mit Efavirenz 600 mg einmal täglich, sollte die DosisLopinavir/Ritonavir Tabletten auf 500/125 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg alle 8 Stunden/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 bis ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 33) Die Kombination wurde im Allgemeinen gut vertragen.</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Ritonavir: AUC morgens: ↑ 18% (↑ 6 bis ↑ 33) AUC abends: ↔ C<sub>max</sub> morgens: ↑ 24% (↑ 12 bis ↑ 38) C<sub>max</sub> abends: ↔ C<sub>min</sub> morgens: ↑ 42% (↑ 9 bis ↑ 86)<sup>b</sup> C<sub>min</sub> abends: ↑ 24% (↑ 3 bis ↑ 50)<sup>b</sup> Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 bis ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 bis ↑ 46)<sup>b</sup> (Hemmung des CYP-vermittelten Metabolismus) Wurde Efavirenz zusammen mit 500 mg oder 600 mg Ritonavir zweimal täglich gegeben, war diese Kombination nicht gut verträglich (es traten zum Beispiel Schwindel, Übelkeit, Parästhesie und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es stehen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg, einmal oder zweimal täglich) zur Verfügung.</p>	<p>Bei der Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir, sollte die Möglichkeit einer Zunahme von Efavirenz-assoziierten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Diese können auf pharmakodynamischen Interaktionen beruhen.</p>

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden. Siehe auch Ritonavir oben. Die Anwendung von Efavirenz in Kombination mit Saquinavir als einzigem PI wird nicht empfohlen.
<b>CCR5-Antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 bis ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht, ein Effekt wird nicht erwartet.	Siehe auch Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, die Maraviroc enthalten.
<b>Integrasehemmer</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einmalgabe/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1-Induktion)	Eine Dosisanpassung von Raltegravir ist nicht erforderlich.
<b>NRTIs und NNRTIs</b>		
NRTIs/Efavirenz	Spezifische Studien zur Wechselwirkung von Efavirenz mit NRTI wurden nur mit Lamivudin, Zidovudin und Tenofoviridisoproxil durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen werden nicht erwartet, da NRTIs über einen anderen Weg metabolisiert werden als Efavirenz, was eine Konkurrenz um dieselben metabolischen Enzyme und Eliminierungswege unwahrscheinlich macht.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
NNRTIs/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Da der Einsatz von zwei NNRTIs bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit keinen Vorteil bietet, soll Efavirenz nicht gemeinsam mit einem anderen NNRTI gegeben werden.
<b>Hepatitis C antivirale Wirkstoffe</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3x täglich/600 mg einmal täglich)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A-Induktion - Auswirkung auf Boceprevir) *0-8 Stunden Keine Auswirkung (↔) entspricht	Die Plasma-Talspiegel-Konzentrationen von Boceprevir waren bei Einnahme mit Efavirenz verringert. Die klinische Bedeutung dieser beobachteten Verringerung der Boceprevir-Talspiegel-Konzentrationen wurde nicht direkt bewertet.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
	einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%.	
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg alle 8h/600 mg einmal täglich)	Telaprevir (im Vergleich zu 750 mg alle 8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 bis ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 bis ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 bis ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 bis ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 bis ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 bis ↓ 19)% (CYP3A-Induktion durch Efavirenz)	Wenn Efavirenz und Telaprevir zusammen angewendet werden, sollte Telaprevir in einer Dosis von 1,125 mg alle 8 Stunden eingenommen werden.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg einmal täglich /600 mg einmal täglich)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 bis ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 bis ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 bis ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%. (CYP3A4 Enzyminduktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und Efavirenz führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Simeprevir aufgrund von CYP3A Induktion durch Efavirenz, was zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und Efavirenz wird nicht empfohlen.
Elbasvir/Grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C <sub>max</sub> : ↓45%  Grazoprevir: AUC: ↓83% C <sub>max</sub> : ↓87%	Die gleichzeitige Anwendung von STOCRIN mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da es möglicherweise zu einer Verminderung des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir kommt. Das verminderte Ansprechen ist bedingt durch signifikante Abnahmen der Elbasvir und Grazoprevir Plasmakonzentrationen, aufgrund von CYP3A4 oder P-gp Induktion (weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation von Elbasvir/ Grazoprevir).

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Sofosbuvir/Velpatasvir Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Sofosbuvir: C <sub>max</sub> ↑38%  Velpatasvir AUC ↓53% C <sub>max</sub> ↓47% C <sub>min</sub> ↓57%  voraussichtlich: ↓ Voxilaprevir	Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit Sofosbuvir/Velpatasvir die Plasmakonzentrationen von Vepatasvir aufgrund von CYP3A Induktion durch Efavirenz signifikant verringert, was zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Vepatasvir führen kann. Obwohl nicht untersucht, wird eine ähnliche Verringerung bei Anwendung von Voxilaprevir erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von STOCRIN mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen (weitere Informationen entnehmen Sie den Fachinformationen von Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir).
Glecaprevir/Pibrentasvir	↓Glecaprevir ↓Pibrentasvir	Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Efavirenz kann zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir und damit zu Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit führen. Die gemeinsame Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Efavirenz wird nicht empfohlen. Weitere Informationen siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Glecaprevir/Pibrentasvir.
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg Einmalgabe/400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg alle 12 Stunden/400 mg einmal täglich)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 bis ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 35) Clarithromycin- 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 bis ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 bis ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 bis ↑ 19) (CYP3A4-Induktion) Bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz und Clarithromycin entwickelten 46% der nicht- infizierten Probanden einen Ausschlag.	Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z.B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>Antimikrobielle Mittel</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 bis ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 bis ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 bis ↑ 1) (CYP3A4-Induktion)	Bei gemeinsamer Anwendung mit Efavirenz sollte die tägliche Dosis Rifabutin um 50 % erhöht werden. Eine Verdoppelung der Rifabutin-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn Rifabutin 2-3-mal pro Woche in Kombination mit Efavirenz gegeben wird. Die klinische Auswirkung dieser Dosisanpassung wurde nicht ausreichend untersucht. Die individuelle Verträglichkeit und das virologische Ansprechen sollten bei dieser Dosisanpassung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 bis ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) (CYP3A4- und CYP2B6-Induktion)	Bei Anwendung mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr, kann eine Erhöhung der täglichen Efavirenzdosis auf 800 mg zu einer ähnlichen Efavirenz-Exposition führen wie die Einnahme der Tagesdosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung für Rifampicin, einschließlich 600 mg, ist nicht erforderlich.
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg alle 12 Stunden/600 mg einmal täglich)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 bis ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 bis ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 bis ↓ 58) (Abnahme der Itraconazolkonzentration: CYP3A4- Induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 bis ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 bis ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 bis ↓ 60) Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Änderung.	Da für Itraconazol keine Dosisempfehlung gemacht werden kann, sollte eine andere antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden.

<b>Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)</b>	<b>Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden<sup>a</sup> (Mechanismus)</b>	<b>Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz</b>
Posaconazol/Efavirenz (--/400 mg einmal täglich)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G-Induktion)	Posaconazol und Efavirenz dürfen nur gemeinsam angewendet werden, wenn der Nutzen für den Patienten die Risiken überwiegt.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg zweimal täglich/400 mg einmal täglich)  Voriconazol/Efavirenz (400 mg zweimal täglich/300 mg einmal täglich)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 bis ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 bis ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 bis ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** * vergleichbar mit 200 mg zweimal täglich allein ** vergleichbar mit 600 mg einmal täglich allein (kompetitive Hemmung des oxidativen Metabolismus)	Wenn Efavirenz zusammen mit Voriconazol gegeben wird, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden und die Efavirenzdosis muss um 50 % reduziert werden, d. h. auf 300 mg einmal täglich. Bei Abbruch der Behandlung mit Voriconazol, sollte die ursprüngliche Efavirenzdosis wieder aufgenommen werden.
Fluconazol/Efavirenz (200 mg einmal täglich/400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ketoconazol und andere Imidazolantimykotika	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.
<b>Antimalariamittel</b>		
Artemether/Lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg Tablette, 6 Gaben zu je 4 Tabletten über 3 Tage/600 mg einmal täglich)	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)	Da verringerte Konzentrationen von Artemether, Dihydroartemisinin oder Lumefantrin zu einer verminderten Wirksamkeit gegen Malaria führen können, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und Artemether/Lumefantrin-Tabletten zur Vorsicht geraten.
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg Einzeldosis/600 mg einmal täglich)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 bis ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 bis ↓ 61) (Induktion der Glukuronidierung) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 bis ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil mit Efavirenz sollte vermieden werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>ANTAZIDA</b>		
Aluminiumhydroxid- Magnesiumhydroxid-Simeticon- Antazid/Efavirenz (30 ml Einmalgabe/400 mg Einmalgabe) Famotidin/Efavirenz (40 mg Einmalgabe/400 mg Einmalgabe)	Weder Aluminium/Magnesiumhydroxid- Antazida noch Famotidin veränderten die Resorption von Efavirenz	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens ändern, die Resorption von Efavirenz beeinflusst.
<b>ANTIPSYCHOTISCHE MITTEL</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 bis ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 bis ↑ 32) Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANTIEN</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin oder Acenocoumarol werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert.	Eine Dosisanpassung von Warfarin oder Acenocoumarol kann erforderlich sein.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin/Efavirenz (400 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 bis ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 bis ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 bis ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 bis ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 bis ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 bis ↓ 53) (Abnahme der Carbamazepinkonzentrationen: CYP3A4-Induktion; Abnahme der Efavirenzkonzentrationen: CYP3A4- und CYP2B6-Induktion) Steady-State AUC, C <sub>max</sub> und C <sub>min</sub> des aktiven Carbamazepin-Epoxid-Metaboliten blieben unverändert. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung höherer Dosen beider Arzneimittel.	Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden. eine andere antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden. Die Carbamazepin-Plasmaspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.
Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die CYP450- Isoenzym-Substrate sind	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz besteht die Möglichkeit der Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderer Antikonvulsiva, die CYP450- Isoenzyme-Substrate sind.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Antikonvulsivum, das CYP450- Isoenzyme-Substrat ist, sollte eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel des Antikonvulsivums durchgeführt werden.



Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Valproinsäure/Efavirenz (250 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Eine begrenzte Datenmenge weist darauf hin, dass keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht.	Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Krampfanfällen überwacht werden.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen sind nicht zu erwarten, da Vigabatin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme ("Reuptake")-Inhibitoren (SSRI)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 bis ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 bis ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 bis ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 bis ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-Induktion)	Eine Erhöhung der Sertralin-Dosis sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich
Paroxetin/Efavirenz (20 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Fluoxetin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Da Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d.h. einen stark inhibitorischen Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>NOREPINEPHRIN UND DOPAMIN-WIEDERAUFNAHME-INHIBITOREN</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg Einzeldosis (verzögerte Freisetzung)/600 mg einmal täglich]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 bis ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 bis ↑ 80) (CYP2B6-Induktion)	Erhöhungen der Bupropiondosis sollten entsprechend des klinischen Ansprechens vorgenommen werden, jedoch sollte die empfohlene Maximaldosis von Bupropion nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung für Efavirenz ist nicht erforderlich.
<b>ANTIHIISTAMINIKA</b>		

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Cetirizin/Efavirenz (10 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 bis ↓ 30) Diese Änderungen werden als nicht klinisch relevant betrachtet. Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>KARDIOVASKULÄR WIRKSAME SUBSTANZEN</b>		
<b>Kalziumkanalblocker</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 bis ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 bis ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 bis ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 bis ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 bis ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 bis ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 bis ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 bis ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 bis ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 bis ↑ 26) (CYP3A4-Induktion) Die Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch relevant betrachtet.	Dosisanpassungen von Diltiazem sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Kalziumkanalblocker, der Substrat für CYP3A4 ist, besteht die Möglichkeit der Senkung der Plasmakonzentrationen des Kalziumkanalblockers.	Dosisanpassungen des Kalziumkanalblockers sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Kalziumkanalblockers).

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>LIPIDSENKENDE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 bis ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 bis ↓ 26) 2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 bis ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 bis ↓ 23) 4-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 bis ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 bis ↓ 51) Gesamte aktive HMG-Co-A- Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 bis ↓ 26)	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Atorvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 bis ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 bis ↑ 12)	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Pravastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 bis ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 bis ↓ 79) Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58% (↓ 39 bis ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 bis ↓ 58) Gesamte aktive HMG-Co-A- Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 60% (↓ 52 bis ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 bis ↓ 78) (CYP3A4 Induktion) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinträchtigte die Efavirenz AUC- oder C <sub>max</sub> -Werte nicht.	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Simvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Rosuvastatin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Faeces ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol + Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 bis ↓ 25) Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 bis ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 bis ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 bis ↓ 85) Levonorgestrel (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 bis ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 bis ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 bis ↓ 90) (Metabolismusinduktion) Efavirenz: Keine klinisch relevante Wechselwirkung. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist nicht bekannt.	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA)	In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenz- haltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasmaprogesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig.	Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zur Empfängnisverhütung eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Nach Markteinführung gab es gelegentlich Berichte über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten.	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Durch CYP3A4 metabolisierte Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Eine verminderte Exposition des Immunsuppressivum kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen.	Dosisanpassungen des Immunsuppressivums können erforderlich sein. Eine engmaschige Überwachung der Immunsuppressivkonzentration für zumindest 2 Wochen (bis eine stabile Konzentration erreicht ist) wird bei Beginn oder Ende einer Behandlung mit Efavirenz empfohlen.
<b>OPIOIDE</b>		
Methadon/Efavirenz (stabil eingestellt, 35-100 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 bis ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 bis ↓ 59) (CYP3A4-Induktion) In einer Studie mit HIV-infizierten Drogenabhängigen, die neben Efavirenz Methadon erhielten, zeigten sich erniedrigte Methadon-Plasmaspiegel und Anzeichen für einen Opiatentzug. Die Methadondosis wurde im Mittel um 22% erhöht, um die Entzugssymptome zu lindern.	Die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz sollte aufgrund des Risikos des Auftretens einer QTc-Verlängerung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).
Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Trotz der verringerten Exposition gegenüber Buprenorphin kam es bei keinem Patienten zu Entzugerscheinungen. Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin und Efavirenz ist eine Dosisanpassung möglicherweise nicht erforderlich.

<sup>a</sup> 90% Konfidenzintervalle, wenn nicht anders angegeben

<sup>b</sup> 95% Konfidenzintervalle

*Andere Wechselwirkungen:* Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Bei nicht-infizierten und HIV-infizierten Personen, die Efavirenz einnahmen, wurde über falsch-positive Testergebnisse einiger Urintests zum Screening auf Cannabinoide berichtet. In solchen Fällen wird die Durchführung spezifischerer Testverfahren empfohlen wie z.B. Gaschromatographie / Massenspektrometrie.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

In Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie zum Beispiel oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva, siehe Abschnitt 4.5) sollte immer eine Barriermethode angewendet werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Efavirenz wird empfohlen, noch 12 Wochen lang nach Ende der Therapie mit Efavirenz geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.

### Schwangerschaft

Efavirenz darf nicht während einer Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Patientin erfordert eine derartige Behandlung. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Efavirenz beginnen (siehe Abschnitt 5.3).

Retrospektiv wurden sieben Fälle mit Befunden, die denen von Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelocele, entsprachen, berichtet. Dabei erhielten alle Mütter Efavirenz-haltige Therapien (davon ausgenommen Fixdosis-Kombinationen, welche Efavirenz enthalten) im ersten Trimenon. Zwei weitere Fälle (1 prospektiver und 1 retrospektiver) von mit Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelocele, entsprechenden Befunden, wurden nach Einnahme von Fixdosis-Kombinationen, welche Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthalten, berichtet. Ein Kausalzusammenhang dieser Fälle mit der Anwendung von Efavirenz in Bezug auf die genannten Defekte wurde nicht nachgewiesen. Da Neuralrohrdefekte während den ersten 4 Wochen der fetalen Entwicklung auftreten (zu der Zeit in der sich das Neuralrohr schließen), betrifft dieses potenzielle Risiko Frauen, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Efavirenz exponiert sind.

Bis Juli 2013 wurden dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ prospektive Berichte von 904 Schwangerschaften gemeldet, während derer eine Exposition mit Efavirenz-haltigen Therapien im ersten Trimenon stattfand und die zu 766 Lebendgeburten führten. Bei einem Kind wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt und die Häufigkeit und das Verteilungsmuster anderer Geburtsfehler waren ähnlich derer, die bei mit nicht-Efavirenz-haltigen Therapien exponierten Kindern und HIV-negativen Kontrollen auftraten. Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekt in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten.

Missbildungen wurden bei Feten von mit Efavirenz behandelten Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Efavirenz beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efavirenz Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Efavirenz unterbrochen werden. Zur Vermeidung einer HIV-Übertragung wird empfohlen, dass Frauen mit einer HIV-Infektion ihre Kinder auf keinen Fall stillen sollten.

### Fertilität

Der Einfluss von Efavirenz auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde nur mit Wirkstoffdosen untersucht, die mit einer vergleichbaren oder geringeren systemischen Wirkstoffexposition beim Menschen mit der empfohlenen Efavirenzdosis erreicht werden. In diesen Studien wurde durch Efavirenz das Paarungsverhalten oder die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 100 mg/kg zweimal täglich). Samen oder Nachkommen von behandelten männlichen Ratten wurden nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 200 mg zweimal täglich). Die Reproduktionsleistung der Nachkommen von weiblichen Ratten, denen Efavirenz verabreicht worden war, wurde nicht geschädigt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Efavirenz kann Schwindel, Konzentrationsstörungen und/oder Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn diese Symptome auftreten, sollte den Patienten von der Ausübung potenziell gefährlicher Tätigkeiten wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Efavirenz wurde an über 9.000 Patienten untersucht. In einer Untergruppe von 1.008 erwachsenen Patienten, die täglich 600 mg Efavirenz in Kombination mit PI und/oder NRTI im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erhielten, waren die am häufigsten berichteten, behandlungsbedingten Nebenwirkungen von mindestens mittlerem Schweregrad, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten: Ausschlag (11,6%), Schwindel (8,5%), Übelkeit (8,0%), Kopfschmerzen (5,7%) und Müdigkeit (5,5%). Die ausgeprägtesten Nebenwirkungen mit Efavirenz sind Ausschläge und das Nervensystem betreffende Symptome (siehe Abschnitt 4.4). ZNS-Symptome beginnen gewöhnlich bald nach Therapiebeginn und bilden sich im Allgemeinen nach den ersten 2-4 Wochen zurück. Schwerwiegende Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, psychiatrische Nebenwirkungen einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid und Psychose-ähnliche Störungen und Anfälle wurden bei Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, berichtet. Die Einnahme von Efavirenz mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Langzeit-Sicherheitsprofil von Therapieschemata, die Efavirenz enthielten, wurde in einer kontrollierten Studie (006) bewertet, in der Patienten Efavirenz +Zidovudin +Lamivudin (n = 412, mediane Dauer 180 Wochen), Efavirenz +Indinavir (n = 415, mediane Dauer 102 Wochen) oder Indinavir+Zidovudin +Lamivudin (n = 401, mediane Dauer 76 Wochen) erhielten. Es traten keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Langzeittherapie mit Efavirenz während dieser Studie auf.

##### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Efavirenz in der empfohlenen Dosierung in Kombinationstherapie (n = 1.008) wurden nachstehende Nebenwirkungen von mittlerem oder höherem Schweregrad berichtet, die (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) zumindest möglicherweise mit der Studientherapie in Verbindung stehen. Außerdem werden in Kursivschrift Nebenwirkungen angegeben, die nach Markteinführung im Zusammenhang mit Efavirenz enthaltenden antiretroviralen Therapieregimen beobachtet wurden. Die aufgeführten Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) oder nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
häufig	Hypertriglyzeridämie*
gelegentlich	Hypercholesterinämie*
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
häufig	abnormale Träume, Angstgefühl, Depression, Schlaflosigkeit*

gelegentlich	Affektlabilität, Aggression, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzination, Manie, Paranoia, <i>Psychose</i> <sup>‡</sup> , Suizidversuch, Suizidgedanken, Katatonie*
selten	<i>Wahnvorstellung</i> <sup>‡‡</sup> , <i>Neurose</i> <sup>‡‡</sup> , <i>vollendeter Suizid</i> <sup>‡‡*</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
häufig	<i>zerebellare Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen</i> <sup>‡</sup> , Konzentrationsstörung (3,6 %), Schwindel (8,5 %), Kopfschmerzen (5,7 %), Somnolenz (2.0 %)*
gelegentlich	Unruhe, Amnesie, Ataxie, Koordinationsstörungen, Konvulsionen, abnormales Denken, <i>Tremor</i> <sup>‡</sup>
nicht bekannt	Enzephalopathie
<b>Augenerkrankungen</b>	
gelegentlich	verschwommenes Sehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
gelegentlich	<i>Tinnitus</i> <sup>‡</sup> , Schwindel
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
gelegentlich	<i>Flush</i> <sup>‡</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
häufig	Schmerzen im Abdomen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
gelegentlich	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
häufig	erhöhte Aspartataminotransferase (AST)*, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)*, erhöhte Gammaglutamyltransferase (GGT)*
gelegentlich	akute Hepatitis
selten	Leberversagen <sup>‡‡*</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes</b>	
sehr häufig	Hautausschlag (11,6%)*
häufig	Pruritus
gelegentlich	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom*
selten	<i>photoallergische Dermatitis</i> <sup>‡</sup>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
gelegentlich	Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
häufig	Erschöpfung

<sup>\*</sup>, <sup>‡</sup>, <sup>‡‡</sup> Siehe Abschnitt *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen* für weitere Einzelheiten.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Informationen zur Beobachtung nach Markteinführung*

<sup>‡</sup>Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert; die Häufigkeiten wurden jedoch anhand von Daten aus 16 klinischen Studien ermittelt (n = 3.969).

<sup>‡‡</sup> Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert, jedoch bei den mit Efavirenz behandelten Patienten in 16 klinischen Studien nicht als arzneimittelbezogene Vorfälle berichtet. Die Häufigkeitskategorie „selten“ wurde gemäß der



Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (rev. 2. Sept. 2009) definiert, auf Basis der Annahme einer oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 0 Vorfällen bezogen auf die Anzahl der in diesen klinischen Studien mit Efavirenz behandelten Patienten (n = 3.969).

### *Ausschlag*

In klinischen Studien traten bei 26% der mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten Hautausschläge auf, verglichen mit 17% der Patienten, die in den Kontrollgruppen behandelt wurden. Die Hautausschläge wurden bei 18% der mit Efavirenz behandelten Patienten für behandlungsbedingt gehalten. Schwerwiegende Ausschläge traten bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten auf, und 1,7% brachen die Therapie aufgrund des Ausschlages ab. Die Inzidenz für Erythema multiforme oder das Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1%.

Bei den Hautausschlägen handelt es sich in der Regel um leichte bis mittelschwere makulopapulöse Exantheme, die innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz auftreten. Bei den meisten Patienten bessern sich diese Ausschläge bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Efavirenz aufgrund eines Hautausschlages unterbrochen wurde, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Efavirenz erneut begonnen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Corticosteroide zu empfehlen.

Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Die Häufigkeiten eines rezidivierenden Hautausschlages nach einer Umstellung von Nevirapin auf Efavirenz, hauptsächlich basierend auf retrospektiven Kohortendaten aus der Fachliteratur, liegen im Bereich von 13 bis 18 % und sind vergleichbar mit der Häufigkeit, die bei mit Efavirenz behandelten Patienten in klinischen Studien auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

### *Psychiatrische Symptome*

Schwere, psychiatrische Nebenwirkungen sind bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. In kontrollierten Studien war die Häufigkeit von spezifisch schweren psychiatrischen Ereignissen im Einzelnen wie folgt:

	Efavirenz- Schema (n=1.008)	Kontroll- Schema (n=635)
- schwere Depression	1,6%	0,6%
- Suizidgedanken	0,6%	0,3%
- nicht tödliche Suizidversuche	0,4%	0%
- aggressives Verhalten	0,4%	0,3%
- paranoide Reaktionen	0,4%	0,3%
- manische Reaktionen	0,1%	0%

Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren, psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben, mit Häufigkeiten von 0,3% für manische Reaktionen bis zu Häufigkeiten von 2,0% jeweils für schwere Depressionen bzw. Suizidgedanken. Es hat auch Post-Marketing-Berichte zu Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen, Psychose-ähnliche Störungen und Katatonie gegeben.

### *ZNS-Symptome*

In kontrollierten klinischen Studien waren häufig auftretende Nebenwirkungen unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen. ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität traten bei 19% (schwerwiegend 2 %) der Patienten im Vergleich zu 9% (schwerwiegend 1 %) der Patienten der Kontrollgruppe auf. In

klinischen Studien brachen 2% der mit Efavirenz behandelten Patienten die Therapie aufgrund solcher Symptome ab.

ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb des ersten Tages bzw. der ersten beiden Tage der Therapie auf und bilden sich im Allgemeinen innerhalb der ersten 2 - 4 Wochen zurück. In einer Studie mit nicht infizierten Probanden wies ein repräsentatives ZNS-Symptom eine mittlere Zeit bis zum Eintreten von 1 Stunde nach der Einnahme und eine mittlere Dauer von 3 Stunden auf. ZNS-Symptome können häufiger auftreten, wenn Efavirenz zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies könnte auf erhöhte Efavirenz-Plasmaspiegel zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint die Toleranz gegenüber diesen Symptomen zu verbessern und kann während der ersten Wochen der Therapie sowie bei Patienten empfohlen werden, die weiterhin unter diesen Symptomen leiden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisenkung oder die auf mehrere Dosen verteilte Einzelgabe hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen.

Analysen der Langzeitbeobachtungsdaten zeigten, dass bei einer Therapie über 24 Wochen hinaus die Inzidenzen von erstmalig auftretenden Symptomen im Bereich des Nervensystems bei mit Efavirenz behandelten Patienten generell denen in der Kontrollgruppe ähnlich waren.

Nach Markteinführung wurden Fälle von Ataxie und Enzephalopathie, die in Zusammenhang mit hohen Efavirenz-Spiegeln gebracht werden und Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Efavirenz auftraten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leberversagen*

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen, einschließlich Fälle von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder anderen erkennbaren Risikofaktoren, waren durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet und führten in einigen Fällen bis zur Transplantation oder zum Tod.

#### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Osteonekrose*

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Laborwertabweichungen*

Leberenzyme: Anstiege von AST und ALT auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normbereiches (ULN) wurden bei 3% von 1.008 mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten (5-8% nach Langzeittherapie in Studie 006) beobachtet. Ähnliche Erhöhungen waren bei mit Kontrollschemata behandelten Patienten zu beobachten (5% nach Langzeittherapie). GGT-Anstiege auf mehr als das 5fache des ULN wurden bei 4% aller mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten und bei 1,5 - 2% der mit Kontrollschemata behandelten Patienten (7% der mit Efavirenz behandelten Patienten und 3% der Patienten der Kontrollgruppe nach Langzeittherapie) beobachtet. Vereinzelt GGT-Anstiege bei Patienten unter Efavirenz können auf eine Enzyminduktion hinweisen. In der Langzeitstudie (006) wurde in jedem Behandlungsarm 1% der Patienten vorzeitig aus der Studie genommen aufgrund von Funktionsstörungen der Leber und der Galle.

Amylase: Bei klinischen Studien wurde in einer Untergruppe mit 1.008 Patienten ein asymptomatischer Anstieg der Amylasespiegel im Serum festgestellt. Dieser Wert war mehr als 1,5-fach höher als der obere Grenzwert des Normbereichs für Amylase bei 10% der mit Efavirenz behandelten Patienten und bei 6% der Patienten, die mit Kontrollschemas behandelt wurden. Die klinische Signifikanz des asymptomatischen Anstieges des Amylasespiegels im Serum ist unbekannt.

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern waren generell mit denen Erwachsener vergleichbar. Ausschlag wurde bei Kindern häufiger (in einer klinischen Studie mit 57 Kindern, die Efavirenz über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten, wurde Ausschlag bei 46% berichtet) und oft als schwerwiegender berichtet als bei Erwachsenen (schwerer Ausschlag wurde bei 5,3% der Kinder berichtet). Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

Obwohl ZNS-Symptome bei Kleinkindern schlecht zu beurteilen sind, scheinen sie bei Kindern weniger häufig zu sein und waren generell von milder Intensität. In einer Studie mit 57 Kindern traten bei 3,5% der Patienten ZNS-Symptome von mittlerem Schweregrad auf, vorwiegend Schwindel. Kein Kind zeigte schwerwiegende Symptome oder musste die Therapie aufgrund von ZNS-Symptomen abbrechen.

#### Andere spezielle Patientengruppen

Leberenzyme bei mit Hepatitis B oder C koinfizierten Patienten: Im Datensatz der Langzeitstudie 006 waren beim Screening 137 der mit einem Efavirenz-haltigen Therapieregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 68 Wochen) und 84 der mit einem Kontrollregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 56 Wochen) seropositiv für Hepatitis B (positiv für Oberflächenantigen) und/oder C (positiv für Hepatitis C-Antikörper). Unter diesen koinfizierten Patienten entwickelten 13% der Patienten mit dem Efavirenz-Therapiearm einen Anstieg der AST um mehr als das 5-fache des oberen Normwerts sowie 7% der Kontrollgruppe. Einen Anstieg der ALT um mehr als das 5-fache des oberen Normwerts entwickelten 20% der Patienten im Efavirenz-Therapiearm sowie 7% in der Kontrollgruppe. Von den koinfizierten Patienten brachen 3%, die mit Efavirenz behandelt wurden und 2% in der Kontrollgruppe aufgrund von Leberfunktionsstörungen die Studie ab (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Annex V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg einnahmen, haben über verstärkte neurologische Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Efavirenz sollte allgemeine, unterstützende Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten/der Patientin beinhalten. Aktivkohle kann zur Entfernung des nicht absorbierten Efavirenz angewendet werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Da Efavirenz stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung: Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase.

ATC-Code: J05A G03

#### Wirkmechanismus

Efavirenz ist ein NNRTI des HIV-1. Efavirenz ist ein nicht kompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) des HIV-1 und hemmt nicht signifikant die HIV-2-RT oder zelluläre DNA-Polymerasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oder  $\delta$ ).

#### Kardiale Elektrophysiologie

Der Effekt von Efavirenz auf das QTc-Intervall wurde in einer positiv- und placebokontrollierten Open-label QTc-Studie evaluiert. Bei dieser Studie mit einer fixen Einzelsequenz, 3-Perioden und einem 3-fach Cross-over Design wurden 58 gesunde Probanden, die reich waren an CYP2B6 Polymorphismen, untersucht. Nach Gabe einer Tagesdosis von 600 mg Efavirenz über eine Behandlungszeit von 14 Tagen betrug der mittlere  $C_{max}$ -Wert bei Probanden mit CYP2B6 \*6/\*6 Genotyp das 2,25-fache des mittleren  $C_{max}$ -Wertes bei Probanden mit CYP2B6 \*1/\*1 Genotyp. Eine positive Korrelation zwischen der Efavirenz-Konzentration und der Verlängerung des QTc-Intervalls wurde beobachtet. Infolge dieser Korrelation betrugen bei Probanden mit CYP2B6 \*6/\*6 Genotyp nach Gabe einer Tagesdosis von 600 mg über eine Behandlungszeit von 14 Tagen die mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls 8,7 ms und die dazugehörige obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls 11,3 ms (siehe Abschnitt 4.5).

#### Antivirale Wirksamkeit

Die für eine 90- bis 95%ige Hemmung des Wildtyps oder Zidovudin-resistenter Labor- und klinischer Isolate *in vitro* erforderliche Konzentration von Efavirenz lag bei lymphoblastoiden Zelllinien, peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und Makrophagen-/ Monozytenkulturen im Bereich von 0,46 bis 6,8 nM.

#### Resistenz

Die Wirksamkeit von Efavirenz in der Zellkultur gegen Virusvarianten mit Aminosäuresubstitutionen an Positionen 48, 108, 179, 181 oder 236 in der RT oder Varianten mit Aminosäuresubstitutionen in der Protease war der bei Virusstämmen des Wildtyps beobachteten ähnlich. Die Einzelsubstitutionen, die zur höchsten Resistenz gegen Efavirenz in der Zellkultur führten, entsprechen einer Leucin-in-Isoleucin-Umwandlung an Position 100 (L100I, eine 17- bis 22-fache Resistenz) und einer Lysin-in-Asparagin-Umwandlung an Position 103 (K103N, eine 18- bis 33-fache Resistenz). Bei zusätzlichen anderen Aminosäuresubstitutionen in der RT wurde ein über 100-facher Empfindlichkeitsverlust gegen K103N-exprimierende HIV-Varianten beobachtet.

Während klinischer Studien mit Efavirenz in Kombination mit Indinavir oder Zidovudin + Lamivudin erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Viruslast-Rebound. Diese Mutation wurde in 90% der mit Efavirenz behandelten Patienten mit virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen Efavirenz in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit Efavirenz angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf.

## Kreuzresistenz

Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt. Zwei von drei untersuchten Delavirdin-resistenten klinischen Isolaten wiesen eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz auf und enthielten die K103N-Substitution. Ein drittes Isolat, das eine Substitution an Position 236 von der RT trug, war nicht kreuzresistent gegen Efavirenz.

Aus PBMC gewonnene Virusisolate von an klinischen Studien mit Efavirenz teilnehmenden Patienten, die Anzeichen eines Behandlungsversagens (Viruslast-Rebound) zeigten, wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber NNRTI untersucht. 13 Isolate, die zuvor als resistent gegen Efavirenz charakterisiert wurden, waren ebenfalls gegen Nevirapin und Delavirdin resistent. Es wurde festgestellt, dass fünf dieser NNRTI-resistenten Isolate K103N oder eine Valin-zu-Isoleucin-Substitution an Position 108 (V108I) in der RT aufwiesen. Drei nach dem Behandlungsversagen mit Efavirenz getestete Isolate blieben in der Zellkultur gegen Efavirenz empfindlich und waren auch gegenüber Nevirapin und Delavirdin empfindlich.

Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und PI ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering. Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTI ist aufgrund der verschiedenen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkmechanismus gering.

## Klinische Wirksamkeit

Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt mit CD4-Zellzahlen von  $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder mit PI oder NNRTI vorbehandelten Patienten, nicht in kontrollierten Studien untersucht. Die anhand kontrollierter Studien gewonnenen klinischen Erfahrungen mit Kombinationen, einschließlich Didanosin oder Zalcitabin, sind begrenzt.

In zwei kontrollierten Studien (006 und ACTG 364) von ca. einjähriger Dauer mit Efavirenz in Kombination mit NRTI und/oder PI wurden die Verringerung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze des Assays und erhöhte CD4-Lymphozytenzahlen an antiretroviral unbehandelten und NRTI-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten aufgezeigt. Die Studie 020 ergab bei den NRTI-vorbehandelten Patienten eine vergleichbare Wirkung über 24 Wochen.

In diesen Studien betrug die Dosis von Efavirenz einmal täglich 600 mg; die Dosis von Indinavir, wenn es mit Efavirenz angewendet wurde, war alle 8 Stunden 1.000 mg und wenn es ohne Efavirenz eingesetzt wurde, alle 8 Stunden 800 mg. Die Dosis von Nelfinavir lag bei dreimal täglich 750 mg. Die Standarddosen der NRTI wurden in jeder dieser Studien alle 12 Stunden gegeben.

*Studie 006*, eine randomisierte, unverblindete Studie, verglich Efavirenz + Zidovudin + Lamivudin oder Efavirenz + Indinavir mit Indinavir + Zidovudin + Lamivudin bei 1.266 Patienten mit dem Einschlusskriterium, dass sie zu Studienbeginn nicht mit Efavirenz, Lamivudin, NNRTI oder PI vorbehandelt waren. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 341 Zellen/mm<sup>3</sup>, und im Durchschnitt betrug der HIV-RNA Ausgangswert 60.250 Kopien/ml. Die Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006, bezogen auf eine Subgruppe von 614 Patienten, die für mindestens 48 Wochen an der Studie teilnahmen, sind Tabelle 3 zu entnehmen.

In der Analyse der Ansprechraten (die Analyse der Patienten, die die Studien nicht abgeschlossen haben (*Non-completers*), entspricht der Therapieversager-Analyse [NC = F]) wurde bei Patienten, die aus irgendwelchen Gründen die Studie vorzeitig abbrachen oder bei denen eine HIV-RNA-Messung fehlte, der entweder eine Messung vorausging oder eine Messung folgte, die über der quantifizierten Analysengrenze lag, an den fehlenden Zeitpunkten angenommen, dass sie eine HIV-RNA von über 50 oder über 400 Kopien/ml aufweisen.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006**

Behandlungs-Schemata <sup>d</sup>	n	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA		Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zel- lzahlen Zellen/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> ) 48 Wochen
		< 400 Kopien/ml (95%-K.I. <sup>b</sup> ) 48 Wochen	< 50 Kopien/ml (95%-K.I. <sup>b</sup> ) 48 Wochen	
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, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (*Non-completer*) = Therapieversager;

<sup>b</sup> K.I., Konfidenzintervall;

<sup>c</sup> S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes;

<sup>d</sup> EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir;

Die Langzeitergebnisse über 168 Wochen der Studie 006 (160 Patienten vollendeten die Studie unter EFV+IDV-Therapie, 196 Patienten unter EFV+ZDV+3TC-Therapie, und 127 Patienten unter IDV+ZDV +3TC-Therapie) lassen auf das Anhalten der Wirksamkeit bezogen auf die Prozentsätze der Patienten mit < 400 Kopien/ml HIV-RNA sowie < 50 Kopien/ml HIV-RNA und bezogen auf die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert schließen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den Studien ACTG 364 und 020 sind in Tabelle 4 dargestellt. In der Studie ACTG 364 wurden 196 Patienten aufgenommen, die mit NRTI, aber nicht mit PI oder NNRTI vorbehandelt waren. In der Studie 020 wurden 327 Patienten aufgenommen, die mit NRTI, aber nicht mit PI oder NNRTI vorbehandelt waren. Die Ärzte durften die NRTI-Schemata ihrer Patienten nach Aufnahme in die Studie umstellen. Die Ansprechraten waren am höchsten bei den Patienten, bei denen die NRTI umgestellt wurden.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für Studien ACTG 364 und 020**

Studiennummer/ Behandlungsschemata <sup>b</sup>	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA					Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zellzahle n	
	n	%	(95% K.I. <sup>c</sup> )	%	(95% K.I.)	Zellen/m <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Studie ACTG 364		< 500 Kopien/ml			< 50 Kopien/ml		
48 Wochen							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020		< 400 Kopien/ml			< 50 Kopien/ml		
24 Wochen							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (*Non-completer*) = Therapieversager;

<sup>b</sup> EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir; NRTI, nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitoren; NFV, Nelfinavir;

<sup>c</sup> K.I., Konfidenzintervall für den Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen;

<sup>d</sup> S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes;

--- nicht durchgeführt

### Kinder und Jugendliche

ACTG 382 ist eine zurzeit laufende unkontrollierte Studie, die an 57 mit NRTI vorbehandelten pädiatrischen Patienten (3 - 16 Jahre) zur Bestimmung der Pharmakokinetik, antiviralen Wirksamkeit und Sicherheit von Efavirenz in Kombination mit Nelfinavir (20 - 30 mg/kg dreimal täglich) und einem oder mehreren NRTI durchgeführt wird. Die Anfangsdosis von Efavirenz entsprach einer Dosis von 600 mg (ist der mittels Körpergewicht errechneten Körpergröße angepasst). Die Ansprechrate basierend auf NC = F-Analyse des Prozentsatzes von Patienten mit Plasma HIV-RNA < 400 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 60% (95% K. I. 47, 72), und 53% (K. I. 40, 66) basierend auf dem Prozentsatz von Patienten mit Plasma HIV-RNA < 50 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl erhöhte sich auf  $63 \pm 34,5$  Zellen/mm<sup>3</sup> vom Ausgangswert. Die Dauer des Ansprechens war ähnlich der, die bei erwachsenen Patienten gesehen wurde.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Bei nicht-infizierten Probanden wurden 5 Stunden nach Anwendung oraler Einzeldosen von 100 mg bis 1.600 mg Plasma-Spitzenkonzentrationen von Efavirenz von 1,6 - 9,1 µM erreicht. Dosisabhängige Anstiege von C<sub>max</sub> und AUC wurden für Dosen bis zu 1.600 mg beobachtet; die Anstiege waren nicht proportional, was auf eine verminderte Resorption bei höheren Dosen hinweist. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentrationen (3 - 5 Stunden) veränderte sich nach mehrfacher Dosierung nicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von 6 - 7 Tagen erreicht.

Bei HIV-infizierten Patienten waren die mittleren C<sub>max</sub>-, C<sub>min</sub>- und AUC-Werte mit Tagesdosen von 200 mg, 400 mg und 600 mg im Steady-State linear. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten, lag der Wert von C<sub>max</sub> im Steady-State bei  $12,9 \pm 3,7$  µM (29%) [Mittelwert ± SD (% C.V.)], der Mittelwert von C<sub>min</sub> im Steady-State bei  $5,6 \pm 3,2$  µM (57%) und der AUC-Wert bei  $184 \pm 73$  µM·h (40%).

## Nahrungseffekte

Im Vergleich zu Fastenbedingungen, stiegen die AUC und  $C_{\max}$ -Werte einer Einzeldosis von 600 mg Efavirenz Filmtabletten bei nicht-infizierten Probanden um 28% (90% KI: 22-33%) bzw. 79% (90% KI: 58-102%) an, wenn sie mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

## Verteilung

Efavirenz wird stark an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden (ca. 99,5 - 99,75%). Bei HIV-1-infizierten Patienten (n = 9), die mindestens einen Monat lang einmal täglich 200 bis 600 mg Efavirenz erhielten, lagen die Liquorkonzentrationen im Bereich von 0,26 bis 1,19% (Mittelwert 0,69%) der entsprechenden Plasmakonzentration. Dieser Anteil ist circa um das 3-fache höher als die nicht an Protein gebundene (freie) Efavirenz-Fraktion in Plasma.

## Biotransformation

Studien an Menschen und *in vitro* mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-System zu hydroxylierten Metaboliten mit anschließender Glucuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten metabolisiert wird. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die *in vitro* Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isoenzyme sind und dass Efavirenz die P450-Isozyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In *in vitro* Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Der Efavirenz-Plasmaspiegel kann bei Patienten mit der homozygot vererbten genetischen Variante G516T des CYP 2B6 Isoenzym erhöht sein. Die klinischen Auswirkungen dieses Zusammenhangs sind nicht bekannt. Die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen, die mit Efavirenz in Zusammenhang gebracht werden, häufiger auftreten oder schwerwiegender verlaufen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch die Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 seinen eigenen Metabolismus induziert, was für einige Patienten klinisch relevant sein könnte. Bei nicht infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200 – 400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22 - 42% niedriger) und einer kürzeren terminalen Halbwertszeit verglichen mit der Halbwertszeit nach Gabe der Einzeldosis (siehe unten). Efavirenz induziert auch UGT1A1. Die Exposition von Raltegravir (ein UGT1A1-Substrat) wird durch die Anwesenheit von Efavirenz reduziert (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2). Obwohl *in vitro* Daten zeigen, dass Efavirenz die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19 hemmt, wurden *in vivo* widersprüchliche Berichte von erhöhter und erniedrigter Substratkonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz bekannt. Die endgültige Auswirkung, der Nettoeffekt, einer gleichzeitigen Einnahme ist unklar.

## Elimination

Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertszeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen und 40 - 55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14 - 34% der radioaktiv markierten Efavirenz-Dosis wurden im Harn wiedergefunden, und weniger als 1% der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

## Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie war bei dem einzigen Patienten, der an einer schweren Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) litt, die Halbwertszeit verdoppelt und wies auf ein viel größeres Anreicherungspotenzial hin. Eine Mehrfachdosisstudie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation A) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten waren nicht ausreichend um festzustellen, ob



eine mittelschwere oder schwere Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation B oder C) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinträchtigt.

#### Geschlecht, Rasse und ältere Patienten

Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen sowie Patienten, die aus der asiatischen Region und von den pazifischen Inseln stammen, gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen dennoch keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden. Bei älteren Patienten wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

#### Kinder und Jugendliche

Bei 49 Kindern, die Efavirenz in einer Dosis erhielten, die 600 mg entspricht (die Dosis wurde der errechneten Körpergröße bezogen auf das Körpergewicht entsprechend angepasst), betrug  $C_{max}$  im Steady-State 14,1  $\mu\text{M}$ ,  $C_{min}$  im Steady-State 5,6  $\mu\text{M}$  und AUC 216  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . Die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Kindern war ähnlich der von Erwachsenen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Efavirenz war in den konventionellen Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen.

Efavirenz induzierte bei Ratten fetale Resorptionen. Bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Zynomolgus-Affen, die Dosen erhielten, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, wurden Fehlbildungen beobachtet. Anenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet.

Bei Zynomolgus-Affen, die für ein Jahr oder länger Efavirenz in einer Dosis erhielten, die zu mittleren AUC-Werten führten, die etwa um das 2-fache über denen lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis auftraten, wurde eine Gallengangshyperplasie beobachtet. Die Gallengangshyperplasie entwickelte sich nach Beendigung der Behandlung zurück. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens oder länger als 1 Jahr in einer Dosierung erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma-AUC-Werten führten, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kanzerogenitätsstudien zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, aber nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potenzielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt.

Kanzerogenitätsstudien an männlichen Mäusen und männlichen und weiblichen Ratten waren negativ. Während das kanzerogene Potenzial beim Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass der klinische Nutzen von Efavirenz das potenzielle Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen aufwiegt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### STOCRIN 600 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

mikrokristalline Cellulose

Natriumdodecylsulfat

Hydroxypropylcellulose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Eisenoxidhydrat (E172)  
Carnaubawachs

#### STOCRIN 50 mg Filmtabletten

Tablettenkern:  
Croscarmellose-Natrium  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumdodecylsulfat  
Hydroxypropylcellulose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Eisen(III)-hydroxide-oxid (E172)  
Carnaubawachs

#### STOCRIN 200 mg Filmtabletten

Tablettenkern:  
Croscarmellose-Natrium  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumdodecylsulfat  
Hydroxypropylcellulose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)  
Carnaubawachs

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Für Flaschen: 3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### STOCRIN 600 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesicherter Verschlusskappe aus Kunststoff. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche mit 30 Filmtabletten.

### STOCRIN 50 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesicherter Verschlusskappe aus Kunststoff. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche mit 30 Filmtabletten.

### STOCRIN 200 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesicherter Verschlusskappe aus Kunststoff. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche mit 90 Filmtabletten.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Mai 1999  
Datum der letzten Verlängerung: 23. April 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen vereinbarten Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Efavirenz

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml enthält: Efavirenz 30 mg.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Benzoesäure (E210) und Benzylalkohol (E1519).  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 ml Lösung zum Einnehmen.  
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Adapter zum Aufsetzen auf die Flasche.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Die Lösung zum Einnehmen sollte innerhalb von einem Monat nach dem ersten Öffnen der Flasche verwendet werden.

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Stocrin 30 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal beigegefügt.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml enthält: Efavirenz 30 mg.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Benzoesäure (E210) und Benzylalkohol (E1519).  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 ml Lösung zum Einnehmen.  
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Adapter zum Aufsetzen auf die Flasche.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Die Lösung zum Einnehmen sollte innerhalb von einem Monat nach dem ersten Öffnen der Flasche verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält: Efavirenz 600 mg.

**3. HILFSSTOFFE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Stocrin 600 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal beigegefügt.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält: Efavirenz 600 mg.

**3. HILFSSTOFFE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 50 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält: Efavirenz 50 mg.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Stocrin 50 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal beigegefügt.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 50 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält: Efavirenz 50 mg.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 200 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält: Efavirenz 200 mg.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Stocrin 200 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal beigelegt.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

STOCRIN 200 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält: Efavirenz 200 mg.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/111/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Stocrin 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen Efavirenz

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?
3. Wie ist Stocrin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?

Stocrin, das den Wirkstoff Efavirenz enthält, gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um **ein Arzneimittel gegen Retroviren, das die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) bekämpft**, in dem es die Virusmenge verringert. Es ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren vorgesehen.

Ihr Arzt hat Ihnen Stocrin verschrieben, weil Sie HIV-infiziert sind. In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen, verringert Stocrin die Virusmenge im Blut. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko verringern, Krankheiten zu entwickeln, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?

**Stocrin darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Efavirenz oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.**
- **wenn Sie Herzprobleme, wie z.B. Änderungen des Herzrhythmus oder der Geschwindigkeit des Herzschlages, einen langsamen Herzschlag oder eine schwere Herzerkrankung haben.**
- falls irgendein Mitglied Ihrer Familie (Eltern, Großeltern, Brüder oder Schwestern) infolge eines Herzproblems plötzlich gestorben ist oder ein angeborenes Herzproblem besitzt.

- falls Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Ihre Elektrolyt-Blutspiegelwerte, wie z.B. Kalium oder Magnesium, zu hoch oder zu niedrig sind.
- **wenn Sie gegenwärtig eines oder mehrere der folgenden Medikamente einnehmen** (siehe dazu auch den Abschnitt „Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln“):
  - **Astemizol oder Terfenadin** (Mittel zur Behandlung von allergischen Symptomen)
  - **Bepidil** (Mittel zur Behandlung von Herzerkrankungen)
  - **Cisaprid** (Mittel zur Behandlung von Sodbrennen)
  - **Ergotalkaloide** (zum Beispiel Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylergonovin) (Mittel zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen)
  - **Midazolam oder Triazolam** (Schlafmittel)
  - **Pimozid, Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin** (Mittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen)
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
  - **Flecainid, Metoprolol** (Mittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlages)
  - **bestimmte Antibiotika** (Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol)
  - **Triazol-Antimykotika**
  - **bestimmte Antimalariamittel**
  - **Methadon** (zur Behandlung der Opiatsucht)
  - **Elbasvir/Grazoprevir**

**Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel mit Stocrin könnte schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen oder die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Stocrin einnehmen.

- **Stocrin muss zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die gegen das HI-Virus wirken.** Wenn die Behandlung mit Stocrin begonnen wird, weil Ihre gegenwärtige Therapie die Vermehrung des Virus nicht verhindern konnte, müssen Sie gleichzeitig mit der Einnahme eines anderen Arzneimittels beginnen, das Sie bisher noch nicht angewendet haben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Es ist wichtig Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Ansteckung anderer Menschen durch sexuellen Kontakt oder durch eine Blutübertragung zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel kann Ihre HIV-Infektion nicht heilen, und Sie können auch weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung bekommen.
- Sie müssen während der Einnahme von Stocrin in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Informieren Sie Ihren Arzt:**
  - **wenn es in Ihrer Krankengeschichte psychische Erkrankungen**, einschließlich Depressionen, oder Drogen- oder Alkoholmissbrauch gibt. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich depressiv fühlen oder wenn Sie Selbstmordgedanken oder abnormale Gedanken haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).
  - **wenn in Ihrer Krankengeschichte Konvulsionen (Krampfanfälle oder krampfartige Zuckungen) aufgetreten sind**, oder wenn Sie momentan mit krampflösenden Medikamenten wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin behandelt werden. Falls Sie solche Medikamente einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Konzentration der

krampflosenden Medikamente in Ihrem Blut prüfen, um sicherzustellen, dass ihre Wirkung während der Einnahme von Stocrin nicht beeinträchtigt ist. Eventuell gibt Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflosendes Mittel.

- **wenn Sie in Ihrer Krankengeschichte eine Lebererkrankung hatten, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis.** Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, besteht ein höheres Risiko für schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Leberprobleme. Ihr Arzt wird eventuell Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber zu prüfen oder Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen. **Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen** (siehe Abschnitt 2, *Stocrin darf nicht eingenommen werden*).
- **wenn Sie eine Herzerkrankung haben, zum Beispiel eine gestörte elektrische Signalweiterleitung, auch Verlängerung des QT-Intervalls genannt.**
- **Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin begonnen haben, achten Sie auf:**
  - **Anzeichen von Schwindel/Benommenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen oder abnormale Träume.** Diese Nebenwirkungen können in den ersten 1 oder 2 Behandlungstagen auftreten und verschwinden meist wieder nach den ersten 2 bis 4 Wochen.
  - **Anzeichen von Hautausschlag.** Wenn Sie Anzeichen eines schweren Hautausschlags mit Blasenbildung oder Fieber bemerken, brechen Sie die Einnahme von Stocrin ab, und informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn bei Ihnen bereits bei der Einnahme eines anderen NNRTI ein Hautausschlag aufgetreten ist, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, dass Sie auch auf Stocrin mit einem Hautausschlag reagieren.
  - **Anzeichen von Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören).** Diese Nebenwirkungen können Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome bemerken.
  - **Anzeichen einer Entzündung oder Infektion.** Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise bereits ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
  - **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, kann es zu einer Knochenerkrankung namens Osteonekrose kommen (Absterben von Knochengewebe aufgrund einer Durchblutungsstörung des Knochens). Die Dauer der antiretroviralen

Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Unterdrückung der Immunreaktion (Immunsuppression) und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) sind einige der vielen möglichen Risikofaktoren für eine Entwicklung dieser Krankheit. Anzeichen einer Osteonekrose sind steife, schmerzende Gelenke (insbesondere Hüfte, Knie und Schulter) sowie Bewegungseinschränkungen. Wenn Sie eines dieser Symptome feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Stocrin wird bei Kindern unter 3 Jahren oder einem Körpergewicht unter 13 kg nicht empfohlen, da es bei dieser Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde.

### **Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Mit bestimmten Arzneimitteln dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen.** Eine Liste dieser Mittel finden Sie zu Beginn von Abschnitt 2 unter Stocrin darf nicht eingenommen werden. Dazu zählen einige häufig verwendete Medikamente und ein pflanzliches Mittel (Johanniskraut), mit denen schwerwiegende Wechselwirkungen auftreten können.

**Informieren Sie Ihren Arzt** oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Stocrin kann Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, einschließlich pflanzliche Zubereitungen wie *Gingko-biloba*-Extrakte, haben. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf die Menge an Stocrin oder anderen Medikamenten in Ihrem Blut. Dies kann die Wirkung der Medikamente beeinträchtigen oder eventuelle Nebenwirkungen verstärken. In manchen Fällen muss der Arzt möglicherweise die Dosierung ändern oder den Blutspiegel des jeweiligen Medikaments prüfen. **Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Mittel einnehmen:**

- **Andere Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion:**
  - Protease-Inhibitoren: Darunavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Ritonavir geboostertes Atazanavir, Saquinavir oder Fosamprenavir/Saquinavir. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihnen ein anderes Medikament zu verschreiben oder die Dosis der Protease-Inhibitoren zu ändern.
  - Maraviroc
  - die Kombinationstablette, die Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir enthält, darf nicht zusammen mit Stocrin eingenommen werden, außer es wird Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen, da dieses Arzneimittel Efavirenz, den aktiven Wirkstoff von Stocrin, enthält.
- **Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus:** Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.
- **Medikamente zur Behandlung von bakteriellen Infektionen,** einschließlich Tuberkulose und AIDS-bedingtem Mycobacterium-avium-Komplex: Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihre Dosis zu ändern oder Ihnen ein anderes Antibiotikum zu geben. Zusätzlich kann Ihnen Ihr Arzt eventuell eine höhere Dosis Stocrin verordnen.
- **Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika):**
  - Voriconazol. Stocrin kann die Menge an Voriconazol in Ihrem Blut verringern, und durch Voriconazol wiederum kann sich die Menge an Stocrin in Ihrem Blut erhöhen. Wenn Sie diese beiden Medikamente zusammen einnehmen, muss die Voriconazol-Dosis erhöht und die Efavirenz-Dosis verringert werden. Fragen Sie vorher unbedingt bei Ihrem Arzt nach.
  - Itraconazol. Stocrin kann die Menge an Itraconazol in Ihrem Blut verringern.
  - Posaconazol. Stocrin kann die Menge an Posaconazol in Ihrem Blut verringern.

- **Medikamente zur Behandlung von Malaria:**
  - Artemether/Lumefantrin: Stocrin kann die Menge an Artemether/Lumefantrin in Ihrem Blut verringern.
  - Atovaquon/Proguanil: Stocrin kann die Menge an Atovaquon/Proguanil in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Krämpfen/Krampfanfällen (Antikonvulsiva):** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. Stocrin kann die Menge an krampflösendem Mittel in Ihrem Blut verringern oder erhöhen. Carbamazepin kann möglicherweise die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen. Eventuell muss Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel geben.
- **Medikamente zur Senkung der Blutfettwerte (auch als Statine bezeichnet):** Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin. Stocrin kann die Menge an Statinen in Ihrem Blut verringern. Ihr Arzt wird Ihren Cholesterinspiegel prüfen und, falls erforderlich, Ihre Statin-Dosis ändern.
- **Methadon** (ein Medikament zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit): Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung empfehlen.
- **Sertralin** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Sertralin-Dosis verändern.
- **Bupropion** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung, wenn Sie mit dem Rauchen aufhören wollen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Bupropion-Dosis verändern.
- **Diltiazem oder ähnliche Medikamente (bezeichnet als Kalziumkanalblocker, welche üblicherweise bei hohem Blutdruck oder Herzproblemen angewendet werden):** Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Kalziumkanalblockers verändern.
- **Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus** (Medikamente zur Vorbeugung gegen Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation): Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen oder aufhören, wird Ihr Arzt den Plasmaspiegel des Immunsuppressivums genau überwachen und eventuell dessen Dosis anpassen.
- **Hormonelle Kontrazeptiva wie die "Pille" zur Geburtenkontrolle, injizierte Empfängnisverhütungsmittel (z. B. Depo-Provera) oder ein Implantat zur Empfängnisverhütung (z.B. Implanon):** Sie müssen zusätzlich eine zuverlässige Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit). Stocrin kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen. Bei Frauen, die Stocrin einnahmen und ein hormonelles Implantat verwendeten, wurden Schwangerschaften beobachtet, obwohl nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Stocrin-Therapie die Ursache für das Versagen der Verhütungsmethode war.
- **Warfarin oder Acenocoumarol** (Medikamente zur Verhinderung der Entstehung von Blutgerinnseln): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Warfarin-oder Acenocoumarol-Dosis verändern.
- **Ginkgo-biloba-Extrakte** (eine pflanzliche Zubereitung).
- **Arzneimittel die den Herzrhythmus beeinflussen:**
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen:** z.B. Flecainid oder Metoprolol.

- **Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen:** z.B. Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin.
- **Antibiotika**, einschließlich folgender Klassen: Makrolide, Fluorochinolone oder Imidazol.

#### **Einnahme von Stocrin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Stocrin auf nüchternen Magen kann die Nebenwirkungen verringern. Vermeiden Sie Grapefruitsaft, wenn Sie Stocrin einnehmen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Frauen dürfen während und bis 12 Wochen nach der Behandlung mit Stocrin nicht schwanger werden.** Ihr Arzt kann vor Beginn der Behandlung mit Stocrin verlangen, dass Sie einen Schwangerschaftstest durchführen, um eine Schwangerschaft sicher auszuschließen.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Stocrin schwanger werden könnten**, müssen Sie eine zuverlässige Empfängnisverhütung mit einer Barriere-Methode (zum Beispiel ein Kondom) zusammen mit anderen empfängnisverhütenden Methoden, einschließlich oraler (Pille) oder anderer hormoneller Kontrazeptiva (wie zum Beispiel Implantaten, Injektionen), anwenden. Efavirenz kann noch einige Zeit nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Blut verbleiben. Deshalb sollten Sie unbedingt bis 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Stocrin Verhütungsmaßnahmen anwenden, wie oben beschrieben.

**Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Stocrin nur einnehmen, wenn Sie und Ihr Arzt entschieden haben, dass dies unbedingt erforderlich ist. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwere Missbildungen wurden bei ungeborenen Tieren und bei Babies von Frauen beobachtet, die während der Schwangerschaft mit Efavirenz oder mit Kombinationstabletten aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir behandelt wurden. Wenn Sie während der Schwangerschaft Stocrin oder die Kombinationstablette aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir eingenommen haben, kann Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen.

Wenn Sie Stocrin einnehmen, **dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen.**

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Stocrin enthält Efavirenz und kann Schwindel/Benommenheit, Konzentrationsstörungen und Schläfrigkeit verursachen.**

Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

#### **Stocrin 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Benzoesäure**

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Benzoesäure (E210) pro ml.

#### **Stocrin 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Benzylalkohol**

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,816 mg Benzylalkohol (E1519) pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### **3. Wie ist Stocrin einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen Anweisungen zur richtigen Dosierung geben.

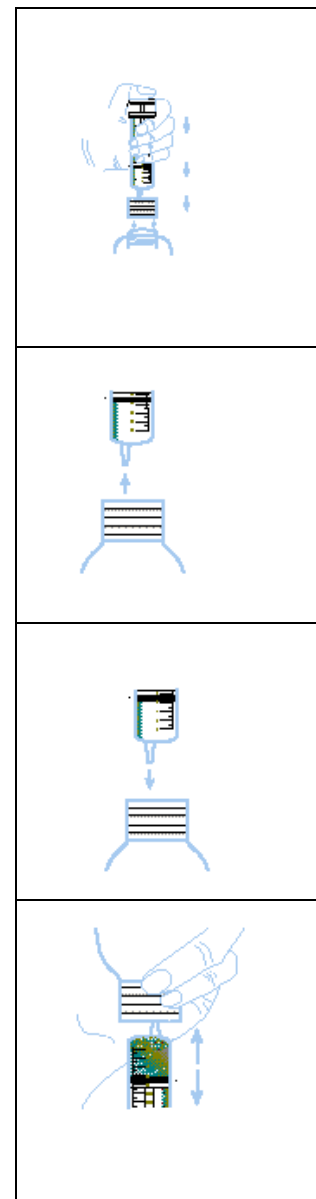
- Die empfohlene Dosis für Erwachsene ist einmal täglich 24 ml.
- Die Stocrin-Dosis muss möglicherweise erhöht oder reduziert werden, wenn Sie zusätzlich bestimmte Arzneimittel einnehmen (siehe Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln).
- Stocrin Lösung zum Einnehmen kann mit oder ohne begleitende Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Dosis von Stocrin Lösung zum Einnehmen in mg ist nicht mit der Dosis von Stocrin Filmtabletten identisch.

- Stocrin muss jeden Tag eingenommen werden.
- Stocrin darf zur Behandlung der HIV-Infektion niemals allein eingenommen werden. Die Anwendung von Stocrin muss immer in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln erfolgen.

*Die Dosis von Stocrin Lösung zum Einnehmen muss mit der dem Karton beiliegenden Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abgemessen werden.*

- Beim ersten Gebrauch muss der Flaschenadapter in den Flaschenhals eingepasst werden. Dazu die kindersichere Verschlusskappe und Foliensiegel entfernen. Der Flaschenadapter, der bereits an der Spritzendüse befestigt ist, kann dann in den Flaschenhals eingepasst und fest nach unten gedrückt werden.
- Applikationsspritze vom Adapter trennen. Der Adapter sollte nun fest auf dem Flaschenhals sitzen, so dass die Kappe wieder aufgesetzt werden kann, ohne ihn zu entfernen.
- Flasche aufrecht halten und Spitze der Applikationsspritze in den Flaschenadapter stecken.
- Flasche zusammen mit der Applikationsspritze umdrehen. Mit einer Hand Flasche und Applikationsspritze festhalten und mit der anderen Hand den Kolben leicht bis hinter die Markierung für die erforderliche Dosis zurückziehen. Wenn Luftbläschen in der Applikationsspritze zu sehen sind, Flasche weiter umgekehrt halten, Kolben langsam hinein drücken und wieder zurückziehen. Solange wiederholen, bis keine Luftbläschen mehr in der Applikationsspritze sind.



- Zum genauen Abmessen der Dosis Flasche umgekehrt halten und den Kolben langsam hineindrücken, bis die Oberseite des schwarzen Rings (der der Spitze der Applikationsspritze am nächsten liegende Rand) in gleicher Höhe wie die Dosisangabe liegt. Flasche wieder aufrecht halten und Applikationsspritze entfernen. Adapter abwischen und Kappe wieder fest aufsetzen.
- Vor Gabe der Dosis der Lösung zum Einnehmen muss sichergestellt werden, dass der Patient sitzt oder steht. Spitze der Applikationsspritze in den Mund stecken und auf die Wangen richten. Kolben langsam drücken, damit der Patient das Arzneimittel schlucken kann. Schnelles Ausspritzen in den Mund kann zu Erstickungsanfällen führen.



Nach dem Gebrauch Applikationsspritze mindestens eine Minute lang in warmem Spülwasser einweichen. Warmes Spülwasser in die Applikationsspritze ziehen, bis diese gefüllt ist, und wieder vollständig entleeren. Mindestens drei Mal wiederholen. Kolbenstange aus dem Spritzenkörper entfernen und beide Teile gründlich mit fließend warmem Wasser spülen. Wenn Teile der Applikationsspritze noch nicht sauber sind, Reinigungsanweisungen erneut befolgen. Vor dem Zusammensetzen Teile vollständig trocknen lassen. Applikationsspritze nicht in der Geschirrspülmaschine reinigen.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

- Die empfohlene Dosis für Kinder, die 40 kg oder mehr wiegen, beträgt einmal täglich 24 ml.
- Die Dosis für Kinder, die weniger als 40 kg wiegen, wird auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet und einmal täglich eingenommen, wie in der folgenden Tabelle angegeben.

Körpergewicht kg	Stocrin Lösung zum Einnehmen (30 mg/ml) Dosis (ml)	
	Kinder 3 und jünger als 5 Jahre	Erwachsene und Kinder ab 5 Jahre
13 bis < 15	12	9
15 bis < 20	13	10
20 bis < 25	15	12
25 bis < 32,5	17	15
32,5 bis < 40	-	17
≥ 40	-	24

#### Wenn Sie eine größere Menge von Stocrin eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zuviel Stocrin eingenommen haben, konsultieren Sie Ihren Arzt oder die nächstgelegene Notaufnahme. Halten Sie dabei das Arzneimittelbehältnis bereit, damit Sie problemlos beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

#### Wenn Sie die Einnahme von Stocrin vergessen haben

Versuchen Sie, keine Dosis auszulassen. **Wenn Sie dennoch eine Dosis vergessen haben**, nehmen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich ein. Nehmen Sie jedoch nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie Hilfe bei der Planung der besten Einnahmezeiten für Ihr Arzneimittel benötigen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### Wenn Sie die Einnahme von Stocrin abbrechen



**Wenn Ihre Packung Stocrin zu Ende geht**, wenden Sie sich rechtzeitig an Ihren Arzt oder Apotheker um Folgemedikation zu erhalten. Dies ist äußerst wichtig, denn das Virus beginnt sich möglicherweise zu vermehren, selbst wenn das Arzneimittel nur für kurze Zeit abgesetzt wird. Dadurch kann das Virus möglicherweise schwieriger zu behandeln sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann man nicht immer feststellen, ob eine unerwünschte Wirkung von Stocrin oder von anderen Medikamenten verursacht wurde, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder aber von der HIV-Erkrankung selbst.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen, über die nach der Einnahme von Stocrin in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln berichtet wurde, sind Hautausschläge und Symptome des Nervensystems.

Sie müssen Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen, da einige Ausschläge schwerwiegend sein können. In den meisten Fällen verschwindet der Ausschlag aber auch ohne Umstellung Ihrer Behandlung mit Stocrin wieder. Bei Kindern, die mit Stocrin behandelt wurden, traten Hautausschläge häufiger als bei Erwachsenen auf.

Symptome des Nervensystems treten meist bei Behandlungsbeginn auf, klingen aber im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen wieder ab. In einer Studie traten Symptome des Nervensystems häufig während der ersten 1-3 Stunden nach Einnahme einer Dosis auf. Wenn Sie davon betroffen sind, kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie Stocrin vor dem Schlafengehen und auf nüchternen Magen einnehmen.

Bei einigen Patienten treten schwerwiegendere Symptome auf, die die Stimmung oder die Fähigkeit, klar zu denken beeinträchtigen können. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Diese Probleme treten bei Patienten, die in der Vorgeschichte psychische Erkrankungen hatten, häufiger auf. Darüber hinaus können einige Symptome des Nervensystems (z.B. Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören)) Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Benachrichtigen Sie stets unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Stocrin diese Symptome oder irgendwelche Nebenwirkungen bemerken.

Diarrhöe trat bei Kindern auf, die Stocrin Lösung zum Einnehmen und Nelfinavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnahmen.

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt:**

**Sehr häufig** (betrifft mehr als 1 Patienten von 10)

- Hautausschlag

**Häufig** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 100)

- Abnormale Träume, Konzentrationsstörungen, Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz
- Müdigkeit
- Angstgefühl, deprimierte Stimmung

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Triglyzeridwerte (Fettsäuren) im Blut

**Gelegentlich** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Nervosität, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, abnormale Gedanken
- Verschwommenes Sehen
- Schwindelgefühl (Drehschwindel)
- Magenschmerzen aufgrund einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit), die zu schweren Hautreaktionen führen kann (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Juckreiz oder Magenschmerzen aufgrund einer Leberentzündung
- Brustvergrößerung bei männlichen Patienten
- Aggressives Verhalten, Veränderung der Stimmung, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich existieren (Halluzinationen), Manie (psychische Störung geprägt von Episoden der Hyperaktivität, der Euphorie oder der Reizbarkeit), Verfolgungswahn (Paranoia), Selbstmordgedanken, Katatonie (Zustand in dem ein Patient für eine gewisse Zeit bewegungslos und stumm verharrt)
- Pfeifen, Klingeln oder anderes permanentes Geräusch im Ohr
- Tremor (Zittern)
- Erröten bei Hitzegefühl

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Cholesterinwerte im Blut

**Selten** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 10.000)

- Juckender Hautausschlag als Reaktion auf Sonneneinwirkung
- Unter Efavirenz ist Leberversagen aufgetreten, das in einigen Fällen tödlich verlief oder eine Lebertransplantation erforderlich machte. Die Mehrheit dieser Fälle trat bei Patienten auf, die bereits eine Lebererkrankung hatten, aber es gab einige Berichte von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung
- Unerklärliches Gefühl der Beunruhigung, das nicht mit Wahnvorstellungen zusammenhängt, aber es schwierig macht, klar und vernünftig zu denken
- Selbstmord

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton, nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Flasche mit Stocrin Lösung zum Einnehmen sollte innerhalb von einem Monat nach Anbruch verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Stocrin enthält

- Pro ml Stocrin Lösung zum Einnehmen sind als Wirkstoff 30 mg Efavirenz enthalten.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mittelkettige Triglyceride, Benzoesäure (E210) und Erdbeer/Pfefferminz-Aroma [enthält Benzylalkohol (E1519) und Propylenglykol (E1520)].

### Wie Stocrin aussieht und Inhalt der Packung

Stocrin 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen steht in Flaschen zu 180 ml zur Verfügung. Eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Adapter zum Aufsetzen auf die Flasche ist der Packung beigelegt.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
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**

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**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

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Stocrin 600 mg Filmtabletten Efavirenz

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?
3. Wie ist Stocrin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?**

Stocrin, das den Wirkstoff Efavirenz enthält, gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um **ein Arzneimittel gegen Retroviren, das die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) bekämpft**, in dem es die Virusmenge verringert. Es ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren vorgesehen.

Ihr Arzt hat Ihnen Stocrin verschrieben, weil Sie HIV-infiziert sind. In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen, verringert Stocrin die Virusmenge im Blut. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko verringern, Krankheiten zu entwickeln, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?**

**Stocrin darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Efavirenz oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.**
- **wenn Sie Herzprobleme, wie z.B. Änderungen des Herzrhythmus oder der Geschwindigkeit des Herzschlages, einen langsamen Herzschlag oder eine schwere Herzerkrankung haben.**

- falls irgendein Mitglied Ihrer Familie (Eltern, Großeltern, Brüder oder Schwestern) infolge eines Herzproblems plötzlich gestorben ist oder ein angeborenes Herzproblem besitzt.
- falls Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Ihre Elektrolyt-Blutspiegelwerte, wie z.B. Kalium oder Magnesium, zu hoch oder zu niedrig sind.
- **wenn Sie gegenwärtig eines oder mehrere der folgenden Medikamente einnehmen** (siehe dazu auch den Abschnitt „Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln“):
  - **Astemizol oder Terfenadin** (Mittel zur Behandlung von allergischen Symptomen)
  - **Bepriidil** (Mittel zur Behandlung von Herzerkrankungen)
  - **Cisaprid** (Mittel zur Behandlung von Sodbrennen)
  - **Ergotalkaloide** (zum Beispiel Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylergonovin) (Mittel zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen)
  - **Midazolam oder Triazolam** (Schlafmittel)
  - **Pimozid, Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin** (Mittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen)
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
  - **Flecainid, Metoprolol** (Mittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlages)
  - **bestimmte Antibiotika** (Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol)
  - **Triazol-Antimykotika**
  - **bestimmte Antimalariamittel**
  - **Methadon** (zur Behandlung der Opiatsucht)
  - **Elbasvir/Grazoprevir**

**Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel mit Stocrin könnte schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen oder die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Stocrin einnehmen.

- **Stocrin muss zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die gegen das HI-Virus wirken.** Wenn die Behandlung mit Stocrin begonnen wird, weil Ihre gegenwärtige Therapie die Vermehrung des Virus nicht verhindern konnte, müssen Sie gleichzeitig mit der Einnahme eines anderen Arzneimittels beginnen, das Sie bisher noch nicht angewendet haben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Es ist wichtig Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Ansteckung anderer Menschen durch sexuellen Kontakt oder durch eine Blutübertragung zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel kann Ihre HIV-Infektion nicht heilen, und Sie können auch weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung bekommen.
- Sie müssen während der Einnahme von Stocrin in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Informieren Sie Ihren Arzt:**
  - **wenn es in Ihrer Krankengeschichte psychische Erkrankungen**, einschließlich Depressionen, oder Drogen- oder Alkoholmissbrauch gibt. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich depressiv fühlen oder wenn Sie Selbstmordgedanken oder abnormale Gedanken haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **wenn in Ihrer Krankengeschichte Konvulsionen (Krampfanfälle oder krampfartige Zuckungen) aufgetreten sind**, oder wenn Sie momentan mit krampflösenden Medikamenten wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin behandelt werden. Falls Sie solche Medikamente einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Konzentration der krampflösenden Medikamente in Ihrem Blut prüfen, um sicherzustellen, dass ihre Wirkung während der Einnahme von Stocrin nicht beeinträchtigt ist. Eventuell gibt Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel.
- **wenn Sie in Ihrer Krankengeschichte eine Lebererkrankung hatten, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis**. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, besteht ein höheres Risiko für schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Leberprobleme. Ihr Arzt wird eventuell Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber zu prüfen oder Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen. **Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen** (siehe Abschnitt 2, *Stocrin darf nicht eingenommen werden*).
- **wenn Sie eine Herzerkrankung haben, zum Beispiel eine gestörte elektrische Signalweiterleitung, auch Verlängerung des QT-Intervalls genannt**.
- **Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin begonnen haben, achten Sie auf:**
  - **Anzeichen von Schwindel/Benommenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen oder abnormale Träume**. Diese Nebenwirkungen können in den ersten 1 oder 2 Behandlungstagen auftreten und verschwinden meist wieder nach den ersten 2 bis 4 Wochen.
  - **Anzeichen von Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören)**. Diese Nebenwirkungen können Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome bemerken.
  - **Anzeichen von Hautausschlag**. Wenn Sie Anzeichen eines schweren Hautausschlags mit Blasenbildung oder Fieber bemerken, brechen Sie die Einnahme von Stocrin ab, und informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn bei Ihnen bereits bei der Einnahme eines anderen NNRTI ein Hautausschlag aufgetreten ist, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, dass Sie auch auf Stocrin mit einem Hautausschlag reagieren.
  - **Anzeichen einer Entzündung oder Infektion**. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise bereits ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.



- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, kann es zu einer Knochenerkrankung namens Osteonekrose kommen (Absterben von Knochengewebe aufgrund einer Durchblutungsstörung des Knochens). Die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Unterdrückung der Immunreaktion (Immunsuppression) und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) sind einige der vielen möglichen Risikofaktoren für eine Entwicklung dieser Krankheit. Anzeichen einer Osteonekrose sind steife, schmerzende Gelenke (insbesondere Hüfte, Knie und Schulter) sowie Bewegungseinschränkungen. Wenn Sie eines dieser Symptome feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Stocrin wird bei Kindern unter 3 Jahren oder einem Körpergewicht unter 13 kg nicht empfohlen, da es bei dieser Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde.

### **Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Mit bestimmten Arzneimitteln dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen.** Eine Liste dieser Mittel finden Sie zu Beginn von Abschnitt 2 unter Stocrin darf nicht eingenommen werden. Dazu zählen einige häufig verwendete Medikamente und ein pflanzliches Mittel (Johanniskraut), mit denen schwerwiegende Wechselwirkungen auftreten können.

**Informieren Sie Ihren Arzt** oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Stocrin kann Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, einschließlich pflanzliche Zubereitungen wie *Gingko-biloba*-Extrakte, haben. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf die Menge an Stocrin oder anderen Medikamenten in Ihrem Blut. Dies kann die Wirkung der Medikamente beeinträchtigen oder eventuelle Nebenwirkungen verstärken. In manchen Fällen muss der Arzt möglicherweise die Dosierung ändern oder den Blutspiegel des jeweiligen Medikaments prüfen. **Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker unbedingt, wenn Sie eines der folgenden Mittel einnehmen:**

- **Andere Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion:**
  - Protease-Inhibitoren: Darunavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Ritonavir geboostertes Atazanavir, Saquinavir oder Fosamprenavir/Saquinavir. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihnen ein anderes Medikament zu verschreiben oder die Dosis der Protease-Inhibitoren zu ändern.
  - Maraviroc
  - die Kombinationstablette, die Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir enthält, darf nicht zusammen mit Stocrin eingenommen werden, außer es wird Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen, da dieses Arzneimittel Efavirenz, den aktiven Wirkstoff von Stocrin, enthält.
- **Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus:** Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.
- **Medikamente zur Behandlung von bakteriellen Infektionen**, einschließlich Tuberkulose und AIDS-bedingtem Mycobacterium-avium-Komplex: Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihre Dosis zu ändern oder Ihnen ein anderes Antibiotikum zu geben. Zusätzlich kann Ihnen Ihr Arzt eventuell eine höhere Dosis Stocrin verordnen.
- **Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika):**
  - Voriconazol. Stocrin kann die Menge an Voriconazol in Ihrem Blut verringern, und durch Voriconazol wiederum kann sich die Menge an Stocrin in Ihrem Blut erhöhen. Wenn Sie

diese beiden Medikamente zusammen einnehmen, muss die Voriconazol-Dosis erhöht und die Efavirenz-Dosis verringert werden. Fragen Sie vorher unbedingt bei Ihrem Arzt nach.

- Itraconazol. Stocrin kann die Menge an Itraconazol in Ihrem Blut verringern.
- Posaconazol. Stocrin kann die Menge an Posaconazol in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Malaria:**
  - Artemether/Lumefantrin: Stocrin kann die Menge an Artemether/Lumefantrin in Ihrem Blut verringern.
  - Atovaquon/Proguanil: Stocrin kann die Menge an Atovaquon/Proguanil in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Krämpfen/Krampfanfällen (Antikonvulsiva):** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. Stocrin kann die Menge an krampflösendem Mittel in Ihrem Blut verringern oder erhöhen. Carbamazepin kann möglicherweise die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen. Eventuell muss Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel geben.
- **Medikamente zur Senkung der Blutfettwerte (auch als Statine bezeichnet):** Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin. Stocrin kann die Menge an Statinen in Ihrem Blut verringern. Ihr Arzt wird Ihren Cholesterinspiegel prüfen und, falls erforderlich, Ihre Statin-Dosis ändern.
- **Methadon** (ein Medikament zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit): Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung empfehlen.
- **Sertralin** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Sertralin-Dosis verändern.
- **Bupropion** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung, wenn Sie mit dem Rauchen aufhören wollen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Bupropion-Dosis verändern.
- **Diltiazem oder ähnliche Medikamente (bezeichnet als Kalziumkanalblocker, welche üblicherweise bei hohem Blutdruck oder Herzproblemen angewendet werden):** Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Kalziumkanalblockers verändern.
- **Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus** (Medikamente zur Vorbeugung gegen Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation): Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen oder aufhören, wird Ihr Arzt den Plasmaspiegel des Immunsuppressivums genau überwachen und eventuell dessen Dosis anpassen.
- **Hormonelle Kontrazeptiva wie die "Pille" zur Geburtenkontrolle, injizierte Empfängnisverhütungsmittel (z. B. Depo-Provera) oder ein Implantat zur Empfängnisverhütung (z.B. Implanon):** Sie müssen zusätzlich eine zuverlässige Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit). Stocrin kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen. Bei Frauen, die Stocrin einnahmen und ein hormonelles Implantat verwendeten, wurden Schwangerschaften beobachtet, obwohl nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Stocrin-Therapie die Ursache für das Versagen der Verhütungsmethode war.
- **Warfarin oder Acenocoumarol** (Medikamente zur Verhinderung der Entstehung von Blutgerinnseln): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Warfarin-oder Acenocoumarol-Dosis verändern.
- **Ginkgo-biloba-Extrakte** (eine pflanzliche Zubereitung).

- **Arzneimittel die den Herzrhythmus beeinflussen:**
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen:** z.B. Flecainid oder Metoprolol.
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen:** z.B. Imipramin, Amitriptylin oder Clomipramin.
  - **Antibiotika,** einschließlich folgender Klassen: Makrolide, Fluorochinolone oder Imidazol.

#### **Einnahme von Stocrin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Stocrin auf nüchternen Magen kann die Nebenwirkungen verringern. Vermeiden Sie Grapefruitsaft, wenn Sie Stocrin einnehmen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Frauen dürfen während und bis 12 Wochen nach der Behandlung mit Stocrin nicht schwanger werden.** Ihr Arzt kann vor Beginn der Behandlung mit Stocrin verlangen, dass Sie einen Schwangerschaftstest durchführen, um eine Schwangerschaft sicher auszuschließen.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Stocrin schwanger werden könnten,** müssen Sie eine zuverlässige Empfängnisverhütung mit einer Barriere-Methode (zum Beispiel ein Kondom) zusammen mit anderen empfängnisverhütenden Methoden, einschließlich oraler (Pille) oder anderer hormoneller Kontrazeptiva (wie zum Beispiel Implantaten, Injektionen), anwenden. Efavirenz kann noch einige Zeit nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Blut verbleiben. Deshalb sollten Sie unbedingt bis 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Stocrin Verhütungsmaßnahmen anwenden, wie oben beschrieben.

**Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Stocrin nur einnehmen, wenn Sie und Ihr Arzt entschieden haben, dass dies unbedingt erforderlich ist. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwere Missbildungen wurden bei ungeborenen Tieren und bei Babies von Frauen beobachtet, die während der Schwangerschaft mit Efavirenz oder mit Kombinationstabletten aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir behandelt wurden. Wenn Sie während der Schwangerschaft Stocrin oder die Kombinationstablette aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir eingenommen haben, kann Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen.

Wenn Sie Stocrin einnehmen, **dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen.**

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Stocrin enthält Efavirenz und kann Schwindel/Benommenheit, Konzentrationsstörungen und Schläfrigkeit verursachen.**

Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

#### **Stocrin enthält Lactose in jeder 600-mg-Tagesdosis**

Bitte nehmen Sie Stocrin erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden. Betroffene Patienten können Stocrin Lösung zum Einnehmen, die Lactose-frei ist, einnehmen.

#### **Stocrin enthält Natrium in jeder 600-mg Tagesdosis**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 600 mg Tagesdosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Stocrin einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen Anweisungen zur richtigen Dosierung geben.

- Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal täglich 600 mg.
- Die Stocrin-Dosis muss möglicherweise erhöht oder reduziert werden, wenn Sie zusätzlich bestimmte Arzneimittel einnehmen (siehe Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln).
- Stocrin wird über den Mund eingenommen. Es wird empfohlen, Stocrin auf nüchternen Magen einzunehmen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen. Dadurch werden manche Nebenwirkungen (zum Beispiel Schwindel/Benommenheit, Schläfrigkeit) möglicherweise leichter erträglich. „Auf nüchternen Magen einnehmen“ bedeutet im allgemeinen 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit.
- Es wird empfohlen, die Tablette im Ganzen mit Wasser einzunehmen.
- Stocrin muss jeden Tag eingenommen werden.
- Stocrin darf zur Behandlung der HIV-Infektion niemals allein eingenommen werden. Die Anwendung von Stocrin muss immer in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln erfolgen.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

- Die empfohlene Dosis für Kinder, die 40 kg oder mehr wiegen, beträgt einmal täglich 600 mg.
- Die Dosis für Kinder, die weniger als 40 kg wiegen, wird auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet und einmal täglich eingenommen, wie in der folgenden Tabelle angegeben.

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

\*Stocrin 50 mg, 200 mg und 600 mg-Filmtabletten stehen zur Verfügung.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Stocrin eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zuviel Stocrin eingenommen haben, konsultieren Sie Ihren Arzt oder die nächstgelegene Notaufnahme. Halten Sie dabei das Arzneimittelbehältnis bereit, damit Sie problemlos beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Stocrin vergessen haben**

Versuchen Sie, keine Dosis auszulassen. **Wenn Sie dennoch eine Dosis vergessen haben**, nehmen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich ein. Nehmen Sie jedoch nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie Hilfe bei der Planung der besten Einnahmezeiten für Ihr Arzneimittel benötigen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Stocrin abbrechen**

**Wenn Ihre Packung Stocrin zu Ende geht**, wenden Sie sich rechtzeitig an Ihren Arzt oder Apotheker um Folgemedikation zu erhalten. Dies ist äußerst wichtig, denn das Virus beginnt sich möglicherweise zu vermehren, selbst wenn das Arzneimittel nur für kurze Zeit abgesetzt wird. Dadurch kann das Virus möglicherweise schwieriger zu behandeln sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann man nicht immer feststellen, ob eine unerwünschte Wirkung von Stocrin oder von anderen Medikamenten verursacht wurde, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder aber von der HIV-Erkrankung selbst.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen, über die nach der Einnahme von Stocrin in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln berichtet wurde, sind Hautausschläge und Symptome des Nervensystems.

Sie müssen Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen, da einige Ausschläge schwerwiegend sein können. In den meisten Fällen verschwindet der Ausschlag aber auch ohne Umstellung Ihrer Behandlung mit Stocrin wieder. Bei Kindern, die mit Stocrin behandelt wurden, traten Hautausschläge häufiger als bei Erwachsenen auf.

Symptome des Nervensystems treten meist bei Behandlungsbeginn auf, klingen aber im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen wieder ab. In einer Studie traten Symptome des Nervensystems häufig während der ersten 1-3 Stunden nach Einnahme einer Dosis auf. Wenn Sie davon betroffen sind, kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie Stocrin vor dem Schlafengehen und auf nüchternen Magen einnehmen.

Bei einigen Patienten treten schwerwiegendere Symptome auf, die die Stimmung oder die Fähigkeit, klar zu denken beeinträchtigen können. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Diese Probleme treten bei Patienten, die in der Vorgeschichte psychische Erkrankungen hatten, häufiger auf. Darüber hinaus können einige Symptome des Nervensystems (z.B. Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören)) Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Benachrichtigen Sie stets unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Stocrin diese Symptome oder irgendwelche Nebenwirkungen bemerken.

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt:**

**Sehr häufig** (betrifft mehr als 1 Patienten von 10)

- Hautausschlag

**Häufig** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 100)

- Abnormale Träume, Konzentrationsstörungen, Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz
- Müdigkeit
- Angstgefühl, deprimierte Stimmung

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Triglyzeridwerte (Fettsäuren) im Blut

### **Gelegentlich** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Nervosität, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, abnormale Gedanken
- Verschwommenes Sehen
- Schwindelgefühl (Drehschwindel)
- Magenschmerzen aufgrund einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit), die zu schweren Hautreaktionen führen kann (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Juckreiz oder Magenschmerzen aufgrund einer Leberentzündung
- Brustvergrößerung bei männlichen Patienten
- Aggressives Verhalten, Veränderung der Stimmung, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich existieren (Halluzinationen), Manie (psychische Störung geprägt von Episoden der Hyperaktivität, der Euphorie oder der Reizbarkeit), Verfolgungswahn (Paranoia), Selbstmordgedanken, Katatonie (Zustand in dem ein Patient für eine gewisse Zeit bewegungslos und stumm verharrt)
- Pfeifen, Klingeln oder anderes permanentes Geräusch im Ohr
- Tremor (Zittern)
- Erröten bei Hitzegefühl

### *Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Cholesterinwerte im Blut

### **Selten** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 10.000)

- Juckender Hautausschlag als Reaktion auf Sonneneinwirkung
- Unter Efavirenz ist Leberversagen aufgetreten, das in einigen Fällen tödlich verlief oder eine Lebertransplantation erforderlich machte. Die Mehrheit dieser Fälle trat bei Patienten auf, die bereits eine Lebererkrankung hatten, aber es gab einige Berichte von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung
- Unerklärliches Gefühl der Beunruhigung, das nicht mit Wahnvorstellungen zusammenhängt, aber es schwierig macht, klar und vernünftig zu denken
- Selbstmord

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton, nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Stocrin enthält**

- Jede Stocrin-Filmtablette enthält als Wirkstoff 600 mg Efavirenz.

- Die sonstigen Bestandteile des Tablettenkerns sind: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat.
- Der Filmüberzug enthält: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxidhydrat (E172) und Carnaubawachs.

### Wie Stocrin aussieht und Inhalt der Packung

STOCRIN 600 mg Filmtabletten steht in Flaschen mit 30 Tabletten zur Verfügung.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
 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 23 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  
 dpoc\_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

**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

**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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Stocrin 50 mg Filmtabletten Efavirenz

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?
3. Wie ist Stocrin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?

Stocrin, das den Wirkstoff Efavirenz enthält, gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um **ein Arzneimittel gegen Retroviren, das die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) bekämpft**, in dem es die Virusmenge verringert. Es ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren vorgesehen.

Ihr Arzt hat Ihnen Stocrin verschrieben, weil Sie HIV-infiziert sind. In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen, verringert Stocrin die Virusmenge im Blut. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko verringern, Krankheiten zu entwickeln, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?

**Stocrin darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Efavirenz oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.**
- **wenn Sie Herzprobleme, wie z.B. Änderungen des Herzrhythmus oder der Geschwindigkeit des Herzschlages, einen langsamen Herzschlag oder eine schwere Herzerkrankung haben.**
- falls irgendein Mitglied Ihrer Familie (Eltern, Großeltern, Brüder oder Schwestern) infolge eines Herzproblems plötzlich gestorben ist oder ein angeborenes Herzproblem besitzt.
- falls Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Ihre Elektrolyt-Blutspiegelwerte, wie z.B. Kalium oder Magnesium, zu hoch oder zu niedrig sind.

- **wenn Sie gegenwärtig eines oder mehrere der folgenden Medikamente einnehmen** (siehe dazu auch den Abschnitt „Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln“):
  - **Astemizol oder Terfenadin** (Mittel zur Behandlung von allergischen Symptomen)
  - **Bepiridil** (Mittel zur Behandlung von Herzerkrankungen)
  - **Cisaprid** (Mittel zur Behandlung von Sodbrennen)
  - **Ergotalkaloide** (zum Beispiel Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylergonovin) (Mittel zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen)
  - **Midazolam oder Triazolam** (Schlafmittel)
  - **Pimozid, Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin** (Mittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen)
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
  - **Flecainid, Metoprolol** (Mittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlages)
  - **bestimmte Antibiotika** (Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol)
  - **Triazol-Antimykotika**
  - **bestimmte Antimalariamittel**
  - **Methadon** (zur Behandlung der Opiatsucht)
  - **Elbasvir/Grazoprevir**

**Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel mit Stocrin könnte schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen oder die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Stocrin einnehmen.

- **Stocrin muss zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die gegen das HI-Virus wirken.** Wenn die Behandlung mit Stocrin begonnen wird, weil Ihre gegenwärtige Therapie die Vermehrung des Virus nicht verhindern konnte, müssen Sie gleichzeitig mit der Einnahme eines anderen Arzneimittels beginnen, das Sie bisher noch nicht angewendet haben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Es ist wichtig Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Ansteckung anderer Menschen durch sexuellen Kontakt oder durch eine Blutübertragung zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel kann Ihre HIV-Infektion nicht heilen, und Sie können auch weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung bekommen.
- Sie müssen während der Einnahme von Stocrin in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Informieren Sie Ihren Arzt:**
  - **wenn es in Ihrer Krankengeschichte psychische Erkrankungen**, einschließlich Depressionen, oder Drogen- oder Alkoholmissbrauch gibt. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich depressiv fühlen oder wenn Sie Selbstmordgedanken oder abnormale Gedanken haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).
  - **wenn in Ihrer Krankengeschichte Konvulsionen (Krampfanfälle oder krampfartige Zuckungen) aufgetreten sind**, oder wenn Sie momentan mit krampflösenden Medikamenten wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin behandelt werden. Falls Sie solche Medikamente einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Konzentration der krampflösenden Medikamente in Ihrem Blut prüfen, um sicherzustellen, dass ihre

Wirkung während der Einnahme von Stocrin nicht beeinträchtigt ist. Eventuell gibt Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel.

- **wenn Sie in Ihrer Krankengeschichte eine Lebererkrankung hatten, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis.** Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, besteht ein höheres Risiko für schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Leberprobleme. Ihr Arzt wird eventuell Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber zu prüfen oder Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen. **Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen** (siehe Abschnitt 2, *Stocrin darf nicht eingenommen werden*).
- **wenn Sie eine Herzerkrankung haben, zum Beispiel eine gestörte elektrische Signalweiterleitung, auch Verlängerung des QT-Intervalls genannt.**
- **Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin begonnen haben, achten Sie auf:**
  - **Anzeichen von Schwindel/Benommenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen oder abnormale Träume.** Diese Nebenwirkungen können in den ersten 1 oder 2 Behandlungstagen auftreten und verschwinden meist wieder nach den ersten 2 bis 4 Wochen.
  - **Anzeichen von Hautausschlag.** Wenn Sie Anzeichen eines schweren Hautausschlags mit Blasenbildung oder Fieber bemerken, brechen Sie die Einnahme von Stocrin ab, und informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn bei Ihnen bereits bei der Einnahme eines anderen NNRTI ein Hautausschlag aufgetreten ist, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, dass Sie auch auf Stocrin mit einem Hautausschlag reagieren.
  - **Anzeichen von Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören).** Diese Nebenwirkungen können Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome bemerken.
  - **Anzeichen einer Entzündung oder Infektion.** Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise bereits ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
  - **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, kann es zu einer Knochenerkrankung namens Osteonekrose kommen (Absterben von Knochengewebe aufgrund einer Durchblutungsstörung des Knochens). Die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Unterdrückung der Immunreaktion (Immunsuppression) und ein höherer Body-Mass-

Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) sind einige der vielen möglichen Risikofaktoren für eine Entwicklung dieser Krankheit. Anzeichen einer Osteonekrose sind steife, schmerzende Gelenke (insbesondere Hüfte, Knie und Schulter) sowie Bewegungseinschränkungen. Wenn Sie eines dieser Symptome feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Stocrin wird bei Kindern unter 3 Jahren oder einem Körpergewicht unter 13 kg nicht empfohlen, da es bei dieser Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde.

### **Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Mit bestimmten Arzneimitteln dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen.** Eine Liste dieser Mittel finden Sie zu Beginn von Abschnitt 2 unter Stocrin darf nicht eingenommen werden. Dazu zählen einige häufig verwendete Medikamente und ein pflanzliches Mittel (Johanniskraut), mit denen schwerwiegende Wechselwirkungen auftreten können.

**Informieren Sie Ihren Arzt** oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Stocrin kann Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, einschließlich pflanzliche Zubereitungen wie *Gingko-biloba*-Extrakte, haben. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf die Menge an Stocrin oder anderen Medikamenten in Ihrem Blut. Dies kann die Wirkung der Medikamente beeinträchtigen oder eventuelle Nebenwirkungen verstärken. In manchen Fällen muss der Arzt möglicherweise die Dosierung ändern oder den Blutspiegel des jeweiligen Medikaments prüfen. **Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Mittel einnehmen:**

- **Andere Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion:**
  - Protease-Inhibitoren: Darunavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Ritonavir geboostertes Atazanavir, Saquinavir oder Fosamprenavir/Saquinavir. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihnen ein anderes Medikament zu verschreiben oder die Dosis der Protease-Inhibitoren zu ändern.
  - Maraviroc
  - die Kombinationstablette, die Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir enthält, darf nicht zusammen mit Stocrin eingenommen werden, außer es wird Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen, da dieses Arzneimittel Efavirenz, den aktiven Wirkstoff von Stocrin, enthält.
- **Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus:** Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.
- **Medikamente zur Behandlung von bakteriellen Infektionen**, einschließlich Tuberkulose und AIDS-bedingtem Mycobacterium-avium-Komplex: Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihre Dosis zu ändern oder Ihnen ein anderes Antibiotikum zu geben. Zusätzlich kann Ihnen Ihr Arzt eventuell eine höhere Dosis Stocrin verordnen.
- **Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika):**
  - Voriconazol. Stocrin kann die Menge an Voriconazol in Ihrem Blut verringern, und durch Voriconazol wiederum kann sich die Menge an Stocrin in Ihrem Blut erhöhen. Wenn Sie diese beiden Medikamente zusammen einnehmen, muss die Voriconazol-Dosis erhöht und die Efavirenz-Dosis verringert werden. Fragen Sie vorher unbedingt bei Ihrem Arzt nach.
  - Itraconazol. Stocrin kann die Menge an Itraconazol in Ihrem Blut verringern.
  - Posaconazol. Stocrin kann die Menge an Posaconazol in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Malaria:**

- Artemether/Lumefantrin: Stocrin kann die Menge an Artemether/Lumefantrin in Ihrem Blut verringern.
- Atovaquon/Proguanil: Stocrin kann die Menge an Atovaquon/Proguanil in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Krämpfen/Krampfanfällen (Antikonvulsiva):** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. Stocrin kann die Menge an krampflösendem Mittel in Ihrem Blut verringern oder erhöhen. Carbamazepin kann möglicherweise die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen. Eventuell muss Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel geben.
- **Medikamente zur Senkung der Blutfettwerte (auch als Statine bezeichnet):** Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin. Stocrin kann die Menge an Statinen in Ihrem Blut verringern. Ihr Arzt wird Ihren Cholesterinspiegel prüfen und, falls erforderlich, Ihre Statin-Dosis ändern.
- **Methadon** (ein Medikament zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit): Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung empfehlen.
- **Sertralin** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Sertralin-Dosis verändern.
- **Bupropion** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung, wenn Sie mit dem Rauchen aufhören wollen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Bupropion-Dosis verändern.
- **Diltiazem oder ähnliche Medikamente (bezeichnet als Kalziumkanalblocker, welche üblicherweise bei hohem Blutdruck oder Herzproblemen angewendet werden):** Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Kalziumkanalblockers verändern.
- **Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus** (Medikamente zur Vorbeugung gegen Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation): Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen oder aufhören, wird Ihr Arzt den Plasmaspiegel des Immunsuppressivums genau überwachen und eventuell dessen Dosis anpassen.
- **Hormonelle Kontrazeptiva wie die "Pille" zur Geburtenkontrolle, injizierte Empfängnisverhütungsmittel (z. B. Depo-Provera) oder ein Implantat zur Empfängnisverhütung (z.B. Implanon):** Sie müssen zusätzlich eine zuverlässige Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit). Stocrin kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen. Bei Frauen, die Stocrin einnahmen und ein hormonelles Implantat verwendeten, wurden Schwangerschaften beobachtet, obwohl nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Stocrin-Therapie die Ursache für das Versagen der Verhütungsmethode war.
- **Warfarin oder Acenocoumarol** (Medikamente zur Verhinderung der Entstehung von Blutgerinnseln): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Warfarin-oder Acenocoumarol-Dosis verändern.
- **Ginkgo-biloba-Extrakte** (eine pflanzliche Zubereitung).
- **Arzneimittel die den Herzrhythmus beeinflussen:**
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen:** z.B. Flecainid oder Metoprolol.
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen:** z.B. Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin.

- **Antibiotika**, einschließlich folgender Klassen: Makrolide, Fluorochinolone oder Imidazol.

### **Einnahme von Stocrin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Stocrin auf nüchternen Magen kann die Nebenwirkungen verringern. Vermeiden Sie Grapefruitsaft, wenn Sie Stocrin einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Frauen dürfen während und bis 12 Wochen nach der Behandlung mit Stocrin nicht schwanger werden.** Ihr Arzt kann vor Beginn der Behandlung mit Stocrin verlangen, dass Sie einen Schwangerschaftstest durchführen, um eine Schwangerschaft sicher auszuschließen.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Stocrin schwanger werden könnten**, müssen Sie eine zuverlässige Empfängnisverhütung mit einer Barriere-Methode (zum Beispiel ein Kondom) zusammen mit anderen empfängnisverhütenden Methoden, einschließlich oraler (Pille) oder anderer hormoneller Kontrazeptiva (wie zum Beispiel Implantaten, Injektionen), anwenden. Efavirenz kann noch einige Zeit nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Blut verbleiben. Deshalb sollten Sie unbedingt bis 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Stocrin Verhütungsmaßnahmen anwenden, wie oben beschrieben.

**Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Stocrin nur einnehmen, wenn Sie und Ihr Arzt entschieden haben, dass dies unbedingt erforderlich ist. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwere Missbildungen wurden bei ungeborenen Tieren und bei Babies von Frauen beobachtet, die während der Schwangerschaft mit Efavirenz oder mit Kombinationstabletten aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir behandelt wurden. Wenn Sie während der Schwangerschaft Stocrin oder die Kombinationstablette aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir eingenommen haben, kann Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen.

Wenn Sie Stocrin einnehmen, **dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen.**

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Stocrin enthält Efavirenz und kann Schwindel/Benommenheit, Konzentrationsstörungen und Schläfrigkeit verursachen.**

Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Stocrin enthält Lactose in jeder 600-mg-Tagesdosis**

Bitte nehmen Sie Stocrin erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden. Betroffene Patienten können Stocrin Lösung zum Einnehmen, die Lactose-frei ist, einnehmen.

### **Stocrin enthält Natrium in jeder 600-mg Tagesdosis**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 600 mg Tagesdosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Stocrin einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen Anweisungen zur richtigen Dosierung geben.

- Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal täglich 600 mg.

- Die Stocrin-Dosis muss möglicherweise erhöht oder reduziert werden, wenn Sie zusätzlich bestimmte Arzneimittel einnehmen (siehe Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln).
- Stocrin wird über den Mund eingenommen. Es wird empfohlen, Stocrin auf nüchternen Magen einzunehmen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen. Dadurch werden manche Nebenwirkungen (zum Beispiel Schwindel/Benommenheit, Schläfrigkeit) möglicherweise leichter erträglich. „Auf nüchternen Magen einnehmen“ bedeutet im allgemeinen 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit.
- Es wird empfohlen, die Tablette im Ganzen mit Wasser einzunehmen.
- Stocrin muss jeden Tag eingenommen werden.
- Stocrin darf zur Behandlung der HIV-Infektion niemals allein eingenommen werden. Die Anwendung von Stocrin muss immer in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln erfolgen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

- Die empfohlene Dosis für Kinder, die 40 kg oder mehr wiegen, beträgt einmal täglich 600 mg.
- Die Dosis für Kinder, die weniger als 40 kg wiegen, wird auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet und einmal täglich eingenommen, wie in nachfolgender Tabelle angegeben.

<b>Körpergewicht kg</b>	<b>Stocrin Dosis (mg) *</b>
13 bis <15	200
15 bis <20	250
20 bis <25	300
25 bis <32,5	350
32,5 bis <40	400
≥ 40	600

\*Stocrin 50 mg, 200 mg und 600 mg-Filmtabletten stehen zur Verfügung.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Stocrin eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zuviel Stocrin eingenommen haben, konsultieren Sie Ihren Arzt oder die nächstgelegene Notaufnahme. Halten Sie dabei das Arzneimittelbehältnis bereit, damit Sie problemlos beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Stocrin vergessen haben**

Versuchen Sie, keine Dosis auszulassen. **Wenn Sie dennoch eine Dosis vergessen haben**, nehmen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich ein. Nehmen Sie jedoch nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie Hilfe bei der Planung der besten Einnahmezeiten für Ihr Arzneimittel benötigen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Stocrin abbrechen**

**Wenn Ihre Packung Stocrin zu Ende geht**, wenden Sie sich rechtzeitig an Ihren Arzt oder Apotheker um Folgemedikation zu erhalten. Dies ist äußerst wichtig, denn das Virus beginnt sich möglicherweise zu vermehren, selbst wenn das Arzneimittel nur für kurze Zeit abgesetzt wird. Dadurch kann das Virus möglicherweise schwieriger zu behandeln sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann man nicht immer feststellen, ob eine unerwünschte Wirkung von Stocrin oder von anderen Medikamenten verursacht wurde, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder aber von der HIV-Erkrankung selbst.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen, über die nach der Einnahme von Stocrin in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln berichtet wurde, sind Hautausschläge und Symptome des Nervensystems.

Sie müssen Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen, da einige Ausschläge schwerwiegend sein können. In den meisten Fällen verschwindet der Ausschlag aber auch ohne Umstellung Ihrer Behandlung mit Stocrin wieder. Bei Kindern, die mit Stocrin behandelt wurden, traten Hautausschläge häufiger als bei Erwachsenen auf.

Symptome des Nervensystems treten meist bei Behandlungsbeginn auf, klingen aber im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen wieder ab. In einer Studie traten Symptome des Nervensystems häufig während der ersten 1-3 Stunden nach Einnahme einer Dosis auf. Wenn Sie davon betroffen sind, kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie Stocrin vor dem Schlafengehen und auf nüchternen Magen einnehmen.

Bei einigen Patienten treten schwerwiegendere Symptome auf, die die Stimmung oder die Fähigkeit, klar zu denken beeinträchtigen können. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Diese Probleme treten bei Patienten, die in der Vorgeschichte psychische Erkrankungen hatten, häufiger auf. Darüber hinaus können einige Symptome des Nervensystems (z.B. Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören)) Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Benachrichtigen Sie stets unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Stocrin diese Symptome oder irgendwelche Nebenwirkungen bemerken.

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt:**

**Sehr häufig** (betrifft mehr als 1 Patienten von 10)

- Hautausschlag

**Häufig** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 100)

- Abnormale Träume, Konzentrationsstörungen, Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz
- Müdigkeit
- Angstgefühl, deprimierte Stimmung

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Triglyzeridwerte (Fettsäuren) im Blut

**Gelegentlich** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Nervosität, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, abnormale Gedanken



- Verschwommenes Sehen
- Schwindelgefühl (Drehschwindel)
- Magenschmerzen aufgrund einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit), die zu schweren Hautreaktionen führen kann (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Juckreiz oder Magenschmerzen aufgrund einer Leberentzündung
- Brustvergrößerung bei männlichen Patienten
- Aggressives Verhalten, Veränderung der Stimmung, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich existieren (Halluzinationen), Manie (psychische Störung geprägt von Episoden der Hyperaktivität, der Euphorie oder der Reizbarkeit), Verfolgungswahn (Paranoia), Selbstmordgedanken, Katatonie (Zustand in dem ein Patient für eine gewisse Zeit bewegungslos und stumm verharrt)
- Pfeifen, Klingeln oder anderes permanentes Geräusch im Ohr
- Tremor (Zittern)
- Erröten bei Hitzegefühl

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Cholesterinwerte im Blut

**Selten** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 10.000)

- Juckender Hautausschlag als Reaktion auf Sonneneinwirkung
- Unter Efavirenz ist Leberversagen aufgetreten, das in einigen Fällen tödlich verlief oder eine Lebertransplantation erforderlich machte. Die Mehrheit dieser Fälle trat bei Patienten auf, die bereits eine Lebererkrankung hatten, aber es gab einige Berichte von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung
- Unerklärliches Gefühl der Beunruhigung, das nicht mit Wahnvorstellungen zusammenhängt, aber es schwierig macht, klar und vernünftig zu denken
- Selbstmord

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton, nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Stocrin enthält**

- Jede Stocrin-Filmtablette enthält als Wirkstoff 50 mg Efavirenz.

- Die sonstigen Bestandteile des Tablettenkerns sind: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat.
- Der Filmüberzug enthält: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172) und Carnaubawachs.

### Wie Stocrin aussieht und Inhalt der Packung

Stocrin 50 mg Filmdrochletten sind in Flaschen zu 30 Drochletten erhältlich.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
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 23 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 A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Stocrin 200 mg Filmtabletten Efavirenz

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Stocrin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?
3. Wie ist Stocrin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. WAS IST STOCRIN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Stocrin, das den Wirkstoff Efavirenz enthält, gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um **ein Arzneimittel gegen Retroviren, das die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) bekämpft**, in dem es die Virusmenge verringert. Es ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren vorgesehen.

Ihr Arzt hat Ihnen Stocrin verschrieben, weil Sie HIV-infiziert sind. In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen, verringert Stocrin die Virusmenge im Blut. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko verringern, Krankheiten zu entwickeln, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stocrin beachten?

**Stocrin darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Efavirenz oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.**
- **wenn Sie Herzprobleme, wie z.B. Änderungen des Herzrhythmus oder der Geschwindigkeit des Herzschlages, einen langsamen Herzschlag oder eine schwere Herzerkrankung haben.**
- falls irgendein Mitglied Ihrer Familie (Eltern, Großeltern, Brüder oder Schwestern) infolge eines Herzproblems plötzlich gestorben ist oder ein angeborenes Herzproblem besitzt.
- falls Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Ihre Elektrolyt-Blutspiegelwerte, wie z.B. Kalium oder Magnesium, zu hoch oder zu niedrig sind.

- **wenn Sie gegenwärtig eines oder mehrere der folgenden Medikamente einnehmen** (siehe dazu auch den Abschnitt „Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln“):
  - **Astemizol oder Terfenadin** (Mittel zur Behandlung von allergischen Symptomen)
  - **Bepidil** (Mittel zur Behandlung von Herzerkrankungen)
  - **Cisaprid** (Mittel zur Behandlung von Sodbrennen)
  - **Ergotalkaloide** (zum Beispiel Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylergonovin) (Mittel zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen)
  - **Midazolam oder Triazolam** (Schlafmittel)
  - **Pimozid, Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin** (Mittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen)
  - **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
  - **Flecainid, Metoprolol** (Mittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlages)
  - **bestimmte Antibiotika** (Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol)
  - **Triazol-Antimykotika**
  - **bestimmte Antimalariamittel**
  - **Methadon** (zur Behandlung der Opiatsucht)
  - **Elbasvir/Grazoprevir**

**Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel mit Stocrin könnte schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen oder die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Stocrin einnehmen.

- **Stocrin muss zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die gegen das HI-Virus wirken.** Wenn die Behandlung mit Stocrin begonnen wird, weil Ihre gegenwärtige Therapie die Vermehrung des Virus nicht verhindern konnte, müssen Sie gleichzeitig mit der Einnahme eines anderen Arzneimittels beginnen, das Sie bisher noch nicht angewendet haben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Es ist wichtig Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Ansteckung anderer Menschen durch sexuellen Kontakt oder durch eine Blutübertragung zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel kann Ihre HIV-Infektion nicht heilen, und Sie können auch weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung bekommen.
- Sie müssen während der Einnahme von Stocrin in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Informieren Sie Ihren Arzt:**
  - **wenn es in Ihrer Krankengeschichte psychische Erkrankungen**, einschließlich Depressionen, oder Drogen- oder Alkoholmissbrauch gibt. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich depressiv fühlen oder wenn Sie Selbstmordgedanken oder abnormale Gedanken haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).
  - **wenn in Ihrer Krankengeschichte Konvulsionen (Krampfanfälle oder krampfartige Zuckungen) aufgetreten sind**, oder wenn Sie momentan mit krampflösenden Medikamenten wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin behandelt werden. Falls Sie solche Medikamente einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Konzentration der krampflösenden Medikamente in Ihrem Blut prüfen, um sicherzustellen, dass ihre

Wirkung während der Einnahme von Stocrin nicht beeinträchtigt ist. Eventuell gibt Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel.

- **wenn Sie in Ihrer Krankengeschichte eine Lebererkrankung hatten, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis.** Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, besteht ein höheres Risiko für schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Leberprobleme. Ihr Arzt wird eventuell Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber zu prüfen oder Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen. **Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen** (siehe Abschnitt 2, *Stocrin darf nicht eingenommen werden*).
- **wenn Sie eine Herzerkrankung haben, zum Beispiel eine gestörte elektrische Signalweiterleitung, auch Verlängerung des QT-Intervalls genannt.**
- **Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin begonnen haben, achten Sie auf:**
  - **Anzeichen von Schwindel/Benommenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen oder abnormale Träume.** Diese Nebenwirkungen können in den ersten 1 oder 2 Behandlungstagen auftreten und verschwinden meist wieder nach den ersten 2 bis 4 Wochen.
  - **Anzeichen von Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören).** Diese Nebenwirkungen können Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome bemerken.
  - **Anzeichen von Hautausschlag.** Wenn Sie Anzeichen eines schweren Hautausschlags mit Blasenbildung oder Fieber bemerken, brechen Sie die Einnahme von Stocrin ab, und informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn bei Ihnen bereits bei der Einnahme eines anderen NNRTI ein Hautausschlag aufgetreten ist, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, dass Sie auch auf Stocrin mit einem Hautausschlag reagieren.
  - **Anzeichen einer Entzündung oder Infektion.** Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise bereits ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
  - **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, kann es zu einer Knochenerkrankung namens Osteonekrose kommen (Absterben von Knochengewebe aufgrund einer Durchblutungsstörung des Knochens). Die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Unterdrückung der Immunreaktion (Immunsuppression) und ein höherer Body-Mass-

Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) sind einige der vielen möglichen Risikofaktoren für eine Entwicklung dieser Krankheit. Anzeichen einer Osteonekrose sind steife, schmerzende Gelenke (insbesondere Hüfte, Knie und Schulter) sowie Bewegungseinschränkungen. Wenn Sie eines dieser Symptome feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Stocrin wird bei Kindern unter 3 Jahren oder einem Körpergewicht unter 13 kg nicht empfohlen, da es bei dieser Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde.

### **Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Mit bestimmten Arzneimitteln dürfen Sie Stocrin nicht einnehmen.** Eine Liste dieser Mittel finden Sie zu Beginn von Abschnitt 2 unter Stocrin darf nicht eingenommen werden. Dazu zählen einige häufig verwendete Medikamente und ein pflanzliches Mittel (Johanniskraut), mit denen schwerwiegende Wechselwirkungen auftreten können.

**Informieren Sie Ihren Arzt** oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Stocrin kann Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, einschließlich pflanzliche Zubereitungen wie *Gingko-biloba*-Extrakte, haben. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf die Menge an Stocrin oder anderen Medikamenten in Ihrem Blut. Dies kann die Wirkung der Medikamente beeinträchtigen oder eventuelle Nebenwirkungen verstärken. In manchen Fällen muss der Arzt möglicherweise die Dosierung ändern oder den Blutspiegel des jeweiligen Medikaments prüfen. **Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Mittel einnehmen:**

- **Andere Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion:**
  - Protease-Inhibitoren: Darunavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Ritonavir geboostertes Atazanavir, Saquinavir oder Fosamprenavir/Saquinavir. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihnen ein anderes Medikament zu verschreiben oder die Dosis der Protease-Inhibitoren zu ändern.
  - Maraviroc
  - die Kombinationstablette, die Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir enthält, darf nicht zusammen mit Stocrin eingenommen werden, außer es wird Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen, da dieses Arzneimittel Efavirenz, den aktiven Wirkstoff von Stocrin, enthält.
- **Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus:** Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.
- **Medikamente zur Behandlung von bakteriellen Infektionen**, einschließlich Tuberkulose und AIDS-bedingtem Mycobacterium-avium-Komplex: Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihre Dosis zu ändern oder Ihnen ein anderes Antibiotikum zu geben. Zusätzlich kann Ihnen Ihr Arzt eventuell eine höhere Dosis Stocrin verordnen.
- **Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika):**
  - Voriconazol. Stocrin kann die Menge an Voriconazol in Ihrem Blut verringern, und durch Voriconazol wiederum kann sich die Menge an Stocrin in Ihrem Blut erhöhen. Wenn Sie diese beiden Medikamente zusammen einnehmen, muss die Voriconazol-Dosis erhöht und die Efavirenz-Dosis verringert werden. Fragen Sie vorher unbedingt bei Ihrem Arzt nach.
  - Itraconazol. Stocrin kann die Menge an Itraconazol in Ihrem Blut verringern.
  - Posaconazol. Stocrin kann die Menge an Posaconazol in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Malaria:**

- Artemether/Lumefantrin: Stocrin kann die Menge an Artemether/Lumefantrin in Ihrem Blut verringern.
- Atovaquon/Proguanil: Stocrin kann die Menge an Atovaquon/Proguanil in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Krämpfen/Krampfanfällen (Antikonvulsiva):** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. Stocrin kann die Menge an krampflösendem Mittel in Ihrem Blut verringern oder erhöhen. Carbamazepin kann möglicherweise die Wirkung von Stocrin beeinträchtigen. Eventuell muss Ihnen Ihr Arzt ein anderes krampflösendes Mittel geben.
- **Medikamente zur Senkung der Blutfettwerte (auch als Statine bezeichnet):** Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin. Stocrin kann die Menge an Statinen in Ihrem Blut verringern. Ihr Arzt wird Ihren Cholesterinspiegel prüfen und, falls erforderlich, Ihre Statin-Dosis ändern.
- **Methadon** (ein Medikament zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit): Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung empfehlen.
- **Sertralin** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Sertralin-Dosis verändern.
- **Bupropion** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung, wenn Sie mit dem Rauchen aufhören wollen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Bupropion-Dosis verändern.
- **Diltiazem oder ähnliche Medikamente (bezeichnet als Kalziumkanalblocker, welche üblicherweise bei hohem Blutdruck oder Herzproblemen angewendet werden):** Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Kalziumkanalblockers verändern.
- **Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus** (Medikamente zur Vorbeugung gegen Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation): Wenn Sie mit der Einnahme von Stocrin beginnen oder aufhören, wird Ihr Arzt den Plasmaspiegel des Immunsuppressivums genau überwachen und eventuell dessen Dosis anpassen.
- **Hormonelle Kontrazeptiva wie die "Pille" zur Geburtenkontrolle, injizierte Empfängnisverhütungsmittel (z. B. Depo-Provera) oder ein Implantat zur Empfängnisverhütung (z.B. Implanon):** Sie müssen zusätzlich eine zuverlässige Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit). Stocrin kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen. Bei Frauen, die Stocrin einnahmen und ein hormonelles Implantat verwendeten, wurden Schwangerschaften beobachtet, obwohl nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Stocrin-Therapie die Ursache für das Versagen der Verhütungsmethode war.
- **Warfarin oder Acenocoumarol** (Medikamente zur Verhinderung der Entstehung von Blutgerinnseln): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Warfarin-oder Acenocoumarol-Dosis verändern.
- **Ginkgo-biloba-Extrakte** (eine pflanzliche Zubereitung).
- **Arzneimittel die den Herzrhythmus beeinflussen:**
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen:** z.B. Flecainid oder Metoprolol.
  - **Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen:** z.B. Imipramin, Amitryptilin oder Clomipramin.



- **Antibiotika**, einschließlich folgender Klassen: Makrolide, Fluorochinolone oder Imidazol.

### **Einnahme von Stocrin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Stocrin auf nüchternen Magen kann die Nebenwirkungen verringern. Vermeiden Sie Grapefruitsaft, wenn Sie Stocrin einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Frauen dürfen während und bis 12 Wochen nach der Behandlung mit Stocrin nicht schwanger werden.** Ihr Arzt kann vor Beginn der Behandlung mit Stocrin verlangen, dass Sie einen Schwangerschaftstest durchführen, um eine Schwangerschaft sicher auszuschließen.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Stocrin schwanger werden könnten**, müssen Sie eine zuverlässige Empfängnisverhütung mit einer Barriere-Methode (zum Beispiel ein Kondom) zusammen mit anderen empfängnisverhütenden Methoden, einschließlich oraler (Pille) oder anderer hormoneller Kontrazeptiva (wie zum Beispiel Implantaten, Injektionen), anwenden. Efavirenz kann noch einige Zeit nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Blut verbleiben. Deshalb sollten Sie unbedingt bis 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Stocrin Verhütungsmaßnahmen anwenden, wie oben beschrieben.

**Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Stocrin nur einnehmen, wenn Sie und Ihr Arzt entschieden haben, dass dies unbedingt erforderlich ist. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwere Missbildungen wurden bei ungeborenen Tieren und bei Babies von Frauen beobachtet, die während der Schwangerschaft mit Efavirenz oder mit Kombinationstabletten aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir behandelt wurden. Wenn Sie während der Schwangerschaft Stocrin oder die Kombinationstablette aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir eingenommen haben, kann Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen.

Wenn Sie Stocrin einnehmen, **dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen.**

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Stocrin enthält Efavirenz und kann Schwindel/Benommenheit, Konzentrationsstörungen und Schläfrigkeit verursachen.**

Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Stocrin enthält Lactose in jeder 600-mg-Tagesdosis**

Bitte nehmen Sie Stocrin erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden. Betroffene Patienten können Stocrin Lösung zum Einnehmen, die Lactose-frei ist, einnehmen.

### **Stocrin enthält Natrium in jeder 600-mg Tagesdosis**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 600 mg Tagesdosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Stocrin einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen Anweisungen zur richtigen Dosierung geben.

- Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal täglich 600 mg.

- Die Stocrin-Dosis muss möglicherweise erhöht oder reduziert werden, wenn Sie zusätzlich bestimmte Arzneimittel einnehmen (siehe Einnahme von Stocrin zusammen mit anderen Arzneimitteln)
- Stocrin wird über den Mund eingenommen. Es wird empfohlen, Stocrin auf nüchternen Magen einzunehmen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen. Dadurch werden manche Nebenwirkungen (zum Beispiel Schwindel/Benommenheit, Schläfrigkeit) möglicherweise leichter erträglich. „Auf nüchternen Magen einnehmen“ bedeutet im allgemeinen 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit.
- Es wird empfohlen, die Tablette im Ganzen mit Wasser einzunehmen.
- Stocrin muss jeden Tag eingenommen werden.
- Stocrin darf zur Behandlung der HIV-Infektion niemals allein eingenommen werden. Die Anwendung von Stocrin muss immer in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln erfolgen.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

- Die empfohlene Dosis für Kinder, die 40 kg oder mehr wiegen, beträgt einmal täglich 600 mg.
- Die Dosis für Kinder, die weniger als 40 kg wiegen, wird auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet und einmal täglich eingenommen, wie in der folgenden Tabelle angegeben.

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

\*Stocrin 50 mg, 200 mg und 600 mg-Filmtabletten stehen zur Verfügung.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Stocrin eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zuviel Stocrin eingenommen haben, konsultieren Sie Ihren Arzt oder die nächstgelegene Notaufnahme. Halten Sie dabei das Arzneimittelbehältnis bereit, damit Sie problemlos beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Stocrin vergessen haben**

Versuchen Sie, keine Dosis auszulassen. **Wenn Sie dennoch eine Dosis vergessen haben**, nehmen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich ein. Nehmen Sie jedoch nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie Hilfe bei der Planung der besten Einnahmezeiten für Ihr Arzneimittel benötigen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Stocrin abbrechen**

**Wenn Ihre Packung Stocrin zu Ende geht**, wenden Sie sich rechtzeitig an Ihren Arzt oder Apotheker um Folgemedikation zu erhalten. Dies ist äußerst wichtig, denn das Virus beginnt sich möglicherweise zu vermehren, selbst wenn das Arzneimittel nur für kurze Zeit abgesetzt wird. Dadurch kann das Virus möglicherweise schwieriger zu behandeln sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann man nicht immer feststellen, ob eine unerwünschte Wirkung von Stocrin oder von anderen Medikamenten verursacht wurde, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder aber von der HIV-Erkrankung selbst.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen, über die nach der Einnahme von Stocrin in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln berichtet wurde, sind Hautausschläge und Symptome des Nervensystems.

Sie müssen Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen, da einige Ausschläge schwerwiegend sein können. In den meisten Fällen verschwindet der Ausschlag aber auch ohne Umstellung Ihrer Behandlung mit Stocrin wieder. Bei Kindern, die mit Stocrin behandelt wurden, traten Hautausschläge häufiger als bei Erwachsenen auf.

Symptome des Nervensystems treten meist bei Behandlungsbeginn auf, klingen aber im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen wieder ab. In einer Studie traten Symptome des Nervensystems häufig während der ersten 1-3 Stunden nach Einnahme einer Dosis auf. Wenn Sie davon betroffen sind, kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie Stocrin vor dem Schlafengehen und auf nüchternen Magen einnehmen.

Bei einigen Patienten treten schwerwiegendere Symptome auf, die die Stimmung oder die Fähigkeit, klar zu denken beeinträchtigen können. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Diese Probleme treten bei Patienten, die in der Vorgeschichte psychische Erkrankungen hatten, häufiger auf. Darüber hinaus können einige Symptome des Nervensystems (z.B. Verwirrtheit, Verlangsamung im Denken und im Bewegungsablauf, sowie Wahnvorstellungen (falsche Vorstellungen) oder Halluzinationen (Dingen sehen oder hören, die andere nicht sehen oder hören)) Monate bis Jahre nach Therapiebeginn mit Stocrin auftreten. Benachrichtigen Sie stets unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Stocrin diese Symptome oder irgendwelche Nebenwirkungen bemerken.

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt:**

**Sehr häufig** (betrifft mehr als 1 Patienten von 10)

- Hautausschlag

**Häufig** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 100)

- Abnormale Träume, Konzentrationsstörungen, Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
- Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz
- Müdigkeit
- Angstgefühl, deprimierte Stimmung

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Triglyzeridwerte (Fettsäuren) im Blut

**Gelegentlich** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 1.000)

- Nervosität, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, abnormale Gedanken
- Verschwommenes Sehen
- Schwindelgefühl (Drehschwindel)
- Magenschmerzen aufgrund einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit), die zu schweren Hautreaktionen führen kann (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Juckreiz oder Magenschmerzen aufgrund einer Leberentzündung
- Brustvergrößerung bei männlichen Patienten
- Aggressives Verhalten, Veränderung der Stimmung, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich existieren (Halluzinationen), Manie (psychische Störung geprägt von Episoden der Hyperaktivität, der Euphorie oder der Reizbarkeit), Verfolgungswahn (Paranoia), Selbstmordgedanken, Katatonie (Zustand in dem ein Patient für eine gewisse Zeit bewegungslos und stumm verharrt)
- Pfeifen, Klingeln oder anderes permanentes Geräusch im Ohr
- Tremor (Zittern)
- Erröten bei Hitzegefühl

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Cholesterinwerte im Blut

**Selten** (betrifft 1 bis 10 Patienten von 10.000)

- Juckender Hautausschlag als Reaktion auf Sonneneinwirkung
- Unter Efavirenz ist Leberversagen aufgetreten, das in einigen Fällen tödlich verlief oder eine Lebertransplantation erforderlich machte. Die Mehrheit dieser Fälle trat bei Patienten auf, die bereits eine Lebererkrankung hatten, aber es gab einige Berichte von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung
- Unerklärliches Gefühl der Beunruhigung, das nicht mit Wahnvorstellungen zusammenhängt, aber es schwierig macht, klar und vernünftig zu denken
- Selbstmord

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Stocrin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton, nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Stocrin enthält**

- Jede Stocrin-Fimtablette enthält als Wirkstoff 200 mg Efavirenz.
- Die sonstigen Bestandteile des Tablettenkerns sind: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat.
- Der Filmüberzug enthält: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172) und Carnaubawachs.

## Wie Stocrin aussieht und Inhalt der Packung

Stocrin 200 mg Filmtabletten sind in Flaschen zu 90 Tabletten erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
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 23 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 A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_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

### Portugal

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im  
Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

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

**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