

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STOCRIN 30 mg/ml πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 30 mg εφαβιρένζη.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε ml περιέχει 1 mg βενζοϊκού οξέος (E210).

Κάθε ml περιέχει έως και 0,816 mg βενζυλικής αλκοόλης (E1519).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διαφανές υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το STOCRIN πόσιμο διάλυμα ενδείκνυται ως αντιική θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και μεγαλύτερα με λοίμωξη από τον ιό-1 της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1), που δεν είναι ικανά να καταπιούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Το STOCRIN δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό κυττάρων CD4 < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, ή κατόπιν αποτυχίας θεραπευτικών σχημάτων που συμπεριλαμβάνουν αναστολέα πρωτεάσης (ΑΠ). Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί διασταυρούμενη ανοχή της εφαβιρένζης με PIs, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αποτελεσματικότητας από την επακόλουθη χρήση βασικής θεραπείας συνδυασμού ΑΠ μετά την αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής με STOCRIN.

Για την περίληψη των κλινικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών, βλ. παράγραφο 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στο χειρισμό της HIV λοίμωξης.

#### Δοσολογία

Η εφαβιρένζη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά σκευάσματα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το πόσιμο διάλυμα εφαβιρένζης μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Για να βελτιωθεί η ανοχή στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το νευρικό σύστημα, συνιστάται η χορήγηση πριν από την κατάκλιση κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων έως τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας και σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ανάλογους νουκλεοσιδίων αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) με ή χωρίς ΑΠ (βλ. παράγραφο 4.5 ) είναι 24 ml χορηγούμενα από το στόμα, μία φορά ημερησίως.

### *Αναπροσαρμογή της δόσης*

Εάν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50 %, π.χ. στα 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφέρεται η αρχική δοσολογία της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς βάρους 50 kg ή άνω, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της εφαιβιρένζης σε 800 mg/ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Παιδιά και έφηβοι (3 έως 17 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση του πόσιμου διαλύματος εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή NRTIs σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 3 και 17 ετών περιγράφεται στον Πίνακα 1. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαιβιρένζης πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά μόνο εάν είναι σίγουρο ότι μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

## **Πίνακας 1**

### **Παιδιατρική δόση για χορήγηση μία φορά την ημέρα**

<b>Βάρος σώματος kg</b>	<b>Εφαιβιρένζη πόσιμο διάλυμα (30 mg/ml) Δόση (ml)</b>	
	<b>Παιδιά 3 - &lt; 5 ετών</b>	<b>Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 5 ετών ή περισσότερο</b>
13 έως < 15	12	9
15 έως < 20	13	10
20 έως < 25	15	12
25 έως < 32,5	17	15
32,5 έως < 40	-	17
≥ 40	-	24

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, λιγότερο από 1 % της δόσης της εφαιβιρένζης απεκκρίνεται αναλλοίωτη με τα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην απομάκρυνση της εφαιβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο μπορούν να θεραπεύονται με τη συνήθη για αυτούς συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφαβιρένζης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 13 kg, δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει κάποια σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Γ) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), διότι η εφαβιρένζη ανταγωνίζεται για το CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην αναστολή του μεταβολισμού και στην πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή επικίνδυνων για τη ζωή ανεπιθύμητων αντιδράσεων [για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή] (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένων κλινικών αποτελεσμάτων της εφαβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc σε ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση η οποία είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδευόμενη από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (προαρρυθμικά).

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III,
- νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,
- ορισμένα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, μιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη.

Ταυτόχρονη χορήγηση με elbasvir/grazoprevir λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων των συγκεντρώσεων του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp από την εφαβιρένζη και αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης του elbasvir/grazoprevir.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος παράγοντας στη θεραπεία HIV ή να προστίθεται ως μοναδικός παράγοντας σε μία αποτυχημένη θεραπευτική αγωγή. Ανθεκτικός ιός εμφανίζεται γρήγορα όταν η εφαιβιρένζη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Κατά την επιλογή νέου(ων) αντιρετροϊκού(ών) παράγοντα(ων) που θα χρησιμοποιηθεί(ούν) σε συνδυασμό με την εφαιβιρένζη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της ιικής διασταυρούμενης αντοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισταβίνη, και τενοφοβίρη δισπροξίλη, δεν συνιστάται εκτός και αν απαιτείται για ρύθμιση της δόσης (για παράδειγμα με ριφαμπικίνη).

Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση.

Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν συνταγογραφούνται φαρμακευτικά προϊόντα για ταυτόχρονη χορήγηση με εφαιβιρένζη, οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Εάν διακοπεί ένα αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν σε μία συνδυασμένη θεραπεία, λόγω υποψίας για δυσανεξία, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά η ταυτόχρονη διακοπή όλων των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Η χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ξαναρχίσει την ίδια στιγμή που θα εξαφανιστούν τα συμπτώματα δυσανεξίας. Δε συνιστάται διαλείπουσα μονοθεραπεία και διαδοχική επανέναρξη των αντιρετροϊκών παραγόντων λόγω του αυξημένου ενδεχομένου επιλογής ανθεκτικών ιών.

#### Εξάνθημα

Έχει αναφερθεί ήπιο-έως- μέτριο εξάνθημα σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη, το οποίο όμως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά ή-και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανοχή και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται με φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαιβιρένζη. Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή Συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %. Πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της εφαιβιρένζης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο με φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με εφαιβιρένζη, θα πρέπει να μελετηθεί και η διακοπή της θεραπείας με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες προς αποφυγή της ανάπτυξης ανθεκτικού ιού (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εμπειρία με εφαιβιρένζη σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας των NNRTIs είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.8). Η εφαιβιρένζη δεν συνιστάται σε ασθενείς που είχαν μία δερματική αντίδραση απειλητική για τη ζωή ( π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν άλλο NNRTI.

## Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφραβιρένζη. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Υπήρξαν επίσης κάποιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται οδηγία έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή αυτοκτονικό ιδεασμό να επικοινωνούν με το γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφραβιρένζης και αν συμβαίνει αυτό, να σταθμίζει εάν οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης θεραπείας υπερσχύουν του οφέλους (βλ. παράγραφο 4.8).

## Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα, έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν εφραβιρένζη 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της θεραπείας και γενικά εξαφανίζονται μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορούν να βελτιωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας και δεν προδικάζουν την επακόλουθη εμφάνιση κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

Καθυστερημένης έναρξης νευροτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της αταξίας και της εγκεφαλοπάθειας (μειωμένη συνείδηση, σύγχυση, ψυχοκινητική επιβράδυνση, ψύχωση, παραλήρημα), μπορεί να εμφανιστεί μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη. Ορισμένα περιστατικά καθυστερημένης έναρξης νευροτοξικότητας έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με CYP2B6 γενετικούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα εφραβιρένζης παρά την καθιερωμένη δοσολογία του STOCRIN. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως ώστε να εκτιμηθεί η πιθανότητα αυτά τα περιστατικά να σχετίζονται με τη χρήση εφραβιρένζης και εάν απαιτείται διακοπή του STOCRIN.

## Σπασμοί

Σε ασθενείς που λάμβαναν εφραβιρένζη παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ όπως η φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν αυτή συγχωρηγήθηκε με εφραβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών σπασμών.

## Ηπατικά περιστατικά

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου ( βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ελέγχου των ηπατικών ενζύμων για ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

## Παράταση του Διαστήματος QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc με τη χρήση εφραβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Να εξετάζονται εναλλακτικές της εφαιβιρένζης για ταυτόχρονη χορήγηση με κάποιο φάρμακο με γνωστό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου ή όταν πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

### Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής και να χορηγείται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηπατική νόσος

Η εφαιβιρένζη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ( βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία επειδή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εκτιμηθεί εάν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσολογίας. Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού της εφαιβιρένζης με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 και λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες δόσοεξαρτώμενες, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφραβιρένζης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επίμονα υψηλές τρανσαμινάσες στον ορό πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, το όφελος της συνέχισης της θεραπείας με εφραβιρένζη πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική της εφραβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λιγότερο από το 1 % μίας δόσης της εφραβιρένζης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και έτσι, η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απέκκριση της εφραβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό το λόγο συνιστάται στενή παρακολούθηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Ανεπαρκής αριθμός μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες για να εξακριβωθεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η εφραβιρένζη δεν έχει εκτιμηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή σε παιδιά βάρους κάτω των 13 kg. Υπάρχει απόδειξη που αναφέρει ότι η εφραβιρένζη μπορεί να έχει αλλάξει την φαρμακοκινητική σε πολύ μικρά παιδιά. Γι' αυτό, η εφραβιρένζη πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε 26 από 57 παιδιά (46 %) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων και ήταν σοβαρό σε τρεις ασθενείς. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιισταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη σε παιδιά.

#### Βενζυλική αλκοόλη (E1519)

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η εφραβιρένζη είναι ένας *in vivo* επαγωγέας του CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ενώσεις που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηγούνται με εφραβιρένζη. *In vitro* η εφραβιρένζη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4. Θεωρητικά η εφραβιρένζη μπορεί επομένως να αυξήσει αρχικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP3A4 και απαιτείται προσοχή για υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.3). Η εφραβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας του CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφής (βλ. παράγραφο 5.2).



Η έκθεση στην εφραβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν δίνεται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφή (για παράδειγμα χυμός γκρέϊπ φρουτ), τα οποία αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ή CYP2B6. Ενώσεις ή φυτικής προέλευσης σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* και υπερικό (St. John's wort)) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χρήση υπερικού (St. John's wort) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φάρμακα που Παρατείνουν το Διάστημα QT

Η εφραβιρένζη αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα (τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν παρατεταμένο διάστημα QTc και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) όπως: αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III, νευροληπτικά και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες, ορισμένα μη κατασταλτικά αντιισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) διότι η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.3).

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται με elbasvir/grazoprevir λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων των συγκεντρώσεων του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα που προκαλούνται από επαγωγή των μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών και οι οποίες αναμένεται να έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης του elbasvir/grazoprevir (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης και του St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφραβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση του St. John's wort λόγω επαγωγής μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να σταματήσει το St. John's wort να ελέγξει τα ιικά επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα της εφραβιρένζης. Τα επίπεδα της εφραβιρένζης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St. John's wort και η δόση της εφραβιρένζης μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επαγωγική επίδραση του St. John's wort μπορεί να παραμείνει τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφραβιρένζης και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων διαφορετικών από τους αναστολείς πρωτεασών και άλλων μη- αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 2 (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ως “↔”, και μία φορά κάθε 8 ή 12 ώρες ως “q8h” ή “q12h”). Εάν διατίθενται, 90 % ή 95 % τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρατίθενται σε παρένθεση. Οι μελέτες είχαν διεξαχθεί σε υγιή άτομα εκτός και εάν αναφερόταν διαφορετικά.

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφαιβιρένζης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>Αντιικά HIV</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ)</b>		
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/100 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή)	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔* (↓ 9 έως ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται. Εάν απαιτηθεί η συγχορήγηση αταζαναβίρης με ένα NNRTI, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης τόσο της αταζαναβίρης όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη και με στενή κλινική παρακολούθηση
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/200 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή)	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 έως ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (CYP3A4 επαγωγή). * Εάν συγκριθεί με Αταζαναβίρη 300 mg/ ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαιβιρένζη. Αυτή η μείωση της C <sub>min</sub> της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.	
Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (300 mg δύο φορές ημερησίως */100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)  *μικρότερη από τις συνιστώμενες δόσεις, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις	Δαρουναβίρη: AUC : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 επαγωγή) Efavirenz: AUC : ↑21% C <sub>min</sub> : ↑17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 αναστολή)	Η εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποβέλτιστη C <sub>min</sub> δαρουναβίρης. Αν η εφαιβιρένζη χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Βλ. επίσης παράγραφο για ριτοναβίρη παρακάτω.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (700 mg δύο φορές ημερησίως/100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Βλ. επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη
Φοσαμπρεναβίρη / Νελφίναβίρη / Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
Φοσαμπρεναβίρη / Σακουϊναβίρη / Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν συνιστάται, επειδή η έκθεση και στους δύο ΑΠ αναμένεται να είναι σημαντικά μειωμένη.
Ινδιναβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg q8h/200 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ινδιναβίρη: AUC : ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40% Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση της ινδιναβίρης, όταν χορηγήθηκαν 1,000 mg q8h με εφαβιρένζη 600 mg ημερησίως. (CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	<p>Ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία των μειωμένων συγκεντρώσεων ινδιναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν το εύρος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που παρατηρείται, όταν επιλεγεί ένα δοσολογικό σχήμα που περιέχει τόσο εφαβιρένζη όσο και ινδιναβίρη.</p> <p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης της εφαβιρένζης, όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη ή ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<p>Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη (800 mg δύο φορές ημερησίως /100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 16 έως ↓ 32)<sup>β</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17% (↓ 6 έως ↓ 26)<sup>β</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50% (↓ 40 έως ↓ 59)<sup>β</sup> Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση Η μέση γεωμετρική τιμή C<sub>min</sub> της ινδιναβίρης (0,33 mg/l) όταν συγχορηγείται με ριτοναβίρη και εφραβιρένζη ήταν μεγαλύτερη από τη μέση τιμή C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) του ιστορικού, όταν η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη ως 800 mg q8h. Σε ασθενείς προσβεβλημένους με HIV-1 (n = 6), η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης και εφραβιρένζης ήταν γενικά συγκρίσιμη με τα στοιχεία των μη προσβεβλημένων εθελοντών</p>	<p>Βλ. επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη</p>
<p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη καψάκια μαλακά ή πόσιμο διάλυμα/εφραβιρένζη</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία /εφραβιρένζη</p> <p>(400/100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>(500mg/125 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Σημαντική μείωση στην έκθεση λοπιναβίρης.</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης ↓ 30 - 40%</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφραβιρένζη.</p>	<p>Με εφραβιρένζη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας αύξησης των δόσεων λοπιναβίρη /ριτοναβίρη μαλακών καψακίων ή πόσιμου διαλύματος κατά 33% (4 καψάκια /~6,5 ml δύο φορές ημερησίως αντί των 3 καψακίων /5 ml δύο φορές ημερησίως). Απαιτείται προσοχή επειδή αυτή η αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί να μην είναι επαρκής σε ορισμένους ασθενείς. Η δοσολογία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία πρέπει να αυξηθεί σε 500/125mg δύο φορές ημερησίως εάν συγχορηγείται με εφραβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως</p> <p>Βλ. επίσης παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p>

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>α</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη</b>
Νελφίναβιρη/Εφραβιρένζη (750 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Νελφίναβιρη: AUC: ↑ 20% (↑ 8 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 33) Ο συνδυασμός ήταν γενικά καλά ανεκτός.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη (500 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριτοναβίρη: Πρωϊ AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βράδυ AUC: ↔ Πρωϊ C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βράδυ C <sub>max</sub> : ↔ Πρωϊ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) <sup>β</sup> Βράδυ C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50) <sup>β</sup> Εφραβιρένζη: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) <sup>β</sup> (αναστολή του CYP- που γίνεται μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού) Όταν η εφραβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα παρουσιάστηκαν ζάλη, ναυτία, παραίσθησία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφραβιρένζης με μικρές δόσεις ριτοναβίρης (100 mg, μία φορά ή δύο φορές ημερησίως).	Όταν χορηγηθεί η εφραβιρένζη με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφραβιρένζη λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Σακουίναβιρη/ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας. Βλ. επίσης παραπάνω σχετικά με τη ριτοναβίρη. Χορήγηση της εφραβιρένζης σε συνδυασμό με σακουίναβιρη ως το μοναδικό αναστολέα πρωτεασών δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>Ανταγωνιστής CCR5</b>		
Μαραβιρόκη/ Εφραβιρένζη (100 mg δύο φορές ημερησίως / 600 mg μία φορά ημερησίως)	Μαραβιρόκη: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.
<b>Αναστολείς της μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης</b>		
Ραλτεγκραβίρη/ Εφραβιρένζη (400 mg εφάπαξ δόση / - )	Ραλτεγκραβίρη: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη.
<b>NRTIs και NNRTIs</b>		
NRTIs/Εφραβιρένζη	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφραβιρένζη και NRTIs διαφορετικές από ότι με λαμβουδίνη, ζιδοβουδίνη, και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις επειδή οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω μίας διαφορετικής οδού από ότι η εφραβιρένζη και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζεται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και τις οδούς αποβολής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
NNRTIs/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Επειδή η χορήγηση δύο NNRTIs δεν απεδείχθη ωφέλιμη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η συγχορήγηση της εφραβιρένζης και άλλου NNRTI δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>Αντιικά Ηπατίτιδας C</b> Μποσεπρεβίρη/Εφαιβιρένζη (800 mg 3 φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Μποσεπρεβίρη: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A επαγωγή – επίδραση στη μποσεπρεβίρη) *0-8 ώρες Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μια μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20 % ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25%	Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με εφαιβιρένζη. Η κλινική έκβαση της μείωσης που παρατηρείται στις ελάχιστες συγκεντρώσεις μποσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.
Τελαπρεβίρη/Εφαιβιρένζη (1,125 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Τελαπρεβίρη (σε σχέση με τα 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 έως ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 έως ↓ 34)% Εφαιβιρένζη: AUC: ↓ 18% (↓ 10 έως ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 έως ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 έως ↓ 19)% (CYP3A επαγωγή από την εφαιβιρένζη)	Εάν η εφαιβιρένζη και η τελαπρεβίρη συγχωρηθούν, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν 1,125 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες.
Σιμεπρεβίρη/Εφαιβιρένζη (150 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμεπρεβίρη: AUC: ↓ 71% (↓ 67 έως ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 έως ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 έως ↓ 92) Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μία μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20% ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25% (επαγωγή ενζύμου CYP3A4)	Ταυτόχρονη χορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφαιβιρένζη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα λόγω επαγωγής του CYP3A4 από την εφαιβιρένζη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της σιμεπρεβίρης. Συγχορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφαιβιρένζη δεν συνιστάται.

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχρόνηση με εφαιβιρένζη</b>
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C <sub>max</sub> : ↓45%  Grazoprevir: AUC: ↓83% C <sub>max</sub> : ↓87%	Ταυτόχρονη χορήγηση του STOCRIN με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), επειδή μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στο elbasvir / grazoprevir. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα που προκαλούνται από επαγωγή του CYP3A4 ή της P gp (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το elbasvir / grazoprevir για επιπρόσθετες πληροφορίες).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C <sub>max</sub> ↑38%  Velpatasvir AUC ↓53% C <sub>max</sub> ↓47% C <sub>min</sub> ↓57%  Αναμένεται: ↓ Voxilaprevir	Ταυτόχρονη χορήγηση efavirenz /emtricitabine/tenofovir disoproxil με sofosbuvir/velpatasvir έχει καταδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του velpatasvir λόγω επαγωγής του CYP3A από την εφαιβιρένζη, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του velpatasvir. Αν και δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται παρόμοια μείωση στην έκθεση σε voxilaprevir. Ταυτόχρονη χορήγηση του STOCRIN με sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δε συνιστάται (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των sofosbuvir/velpatasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για επιπρόσθετες πληροφορίες).



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	↓γκλεκαπρεβίρη ↓πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χορήγηση της γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης στο πλάσμα, προκαλώντας μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
<b>Αντιβιοτικά</b>		
Αζιθρομυκίνη /Εφαβιρένζη (600 mg εφάπαξ δόση /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κλαριθρομυκίνη/Εφαβιρένζη (500 mg q12h/400 mg μία φορά ημερησίως)	Κλαριθρομυκίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) Κλαριθρομυκίνη 14-υδροξυμεταβολίτης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (CYP3A4 επαγωγή) Παρουσιάστηκε εξάνθημα στο 46% των μη προσβεβλημένων εθελοντών που έλαβαν εφαιβιρένζη και κλαριθρομυκίνη.	Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Πρέπει να ληφθούν υπόψιν εναλλακτικές θεραπείες της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ., ερυθρομυκίνη)/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δόσολογίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη /Εφαιβιρένζη (300 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (CYP3A4 επαγωγή)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης πρέπει να αυξηθεί κατά 50% όταν χορηγείται με εφαιβιρένζη. Να εξετασθεί το ενδεχόμενο διπλάσιας δόσης ριφαμπουτίνης σε σχήματα όπου η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη. Η κλινική επίδραση αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση όταν γίνεται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Ριφαμπικίνη /Εφαιβιρένζη (600 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Εφαιβιρένζη: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή)	Όταν λαμβάνεται με ριφαμπικίνη από ασθενείς βάρους 50 kg ή μεγαλύτερου, η αύξηση της ημερήσιας δόσης της εφαιβιρένζης σε 800 mg μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δοσολογίας δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική απόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τη ριφαμπικίνη, συμπεριλαμβανομένων των 600 mg.
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Ιτρακοναζόλη/Εφαιβιρένζη (200 mg q12h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση των συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης: CYP3A4 επαγωγή) Υδροξυιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Εφαιβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλλαγή.	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχρόνηση με εφαιβιρένζη</b>
Ποσακοναζόλη/ Εφαβιρένζη --/400 mg μία φορά ημερησίως	Ποσακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G επαγωγή)	Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και εφαιβιρένζης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου.
Βορικοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg δύο φορές ημερησίως/ 400 mg μία φορά ημερησίως)  Βορικοναζόλη /Εφαβιρένζη (400 mg δύο φορές ημερησίως /300 mg μία φορά ημερησίως)	Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 7% (↓ 23 έως ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 έως ↑ 53) * Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 17% (↑ 6 έως ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** *σε σύγκριση με 200 mg δύο φορές ημερησίως μόνον ** σε σύγκριση με 600 mg μία φορά ημερησίως μόνον (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού)	Όταν η εφαιβιρένζη συγχρορηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί σε 400 mg δύο φορές ημερησίως και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50%, π.χ. σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Εάν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφερθεί η αρχική δοσολογία της εφαιβιρένζης
Φλουκοναζόλη /Εφαβιρένζη (200 mg μία φορά ημερησίως /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κετοκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση δοσολογίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>Ανθελονοσιακά</b>		
Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη/ Εφραβιρένζη (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία, για μια περίοδο 3 ημερών/600 mg μία φορά ημερησίως)	Αρτεμεθέρη: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Διυδροαρτεμισινίνη: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Εφόσον μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμεθέρης, διυδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται η εφραβιρένζη και τα δισκία αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης.
Ατοβακόνη και υδροχλωρική προγουανίλη/Εφραβιρένζη (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61)  Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφραβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ</b>		
Αντιόξινο υδροξειδίου του αλουμινίου - υδροξειδίου του μαγνησίου - σιμεθικόνης/Εφραβιρένζη (30 mL εφάπαξ δόση /400mg εφάπαξ δόση) Φαμοτιδίνη/Εφραβιρένζη (40 mg εφάπαξ δόση /400 mg εφάπαξ δόση)	Ούτε τα αντιόξινα Υδροξείδιο του αλουμινίου /μαγνησίου ούτε η φαμοτιδίνη μετέβαλαν την απορρόφηση της εφραβιρένζης.	Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με φαρμακευτικά προϊόντα που αλλάζουν το γαστρικό pH δεν αναμένεται να επηρεάσει την απορρόφηση της εφραβιρένζης.
<b>ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Λοραζεπάμη/Εφραβιρένζη (2 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Λοραζεπάμη: AUC: ↑ 7% (↑ 1 έως ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 έως ↑ 32) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη/Εφραβιρένζη Ασенокουμαρόλη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι επιδράσεις της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης πιθανόν να είναι αυξημένες ή μειωμένες από την εφραβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης.

<p>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</p>	<p>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</p>	<p>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη</p>
<p><b>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</b></p>		
<p>Καρβαμαζεπίνη /Εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση των συγκεντρώσεων καρβαμαζεπίνης: CYP3A4 επαγωγή, μείωση των συγκεντρώσεων εφαιβιρένζης: CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή) Η AUC, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> στη σταθερή κατάσταση του ενεργού μεταβολίτη εποξειδίου καρβαμαζεπίνης παρέμεινε αμετάβλητη. Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων της εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόση. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας εναλλακτικής θεραπείας αντισπασμωδικού. Τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδικά διαστήματα.</p>
<p>Φαιντοϊνη, Φαινοβαρβιτάλη, και άλλα αντισπασμωδικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP450.</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της φαιντοϊνης, φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντισπασμωδικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων του CYP450 όταν χορηγηθούν με εφαιβιρένζη.</p>	<p>Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με ένα αντισπασμωδικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων του CYP450 πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του αντισπασμωδικού.</p>
<p>Βαλπροϊκό οξύ / Εφαβιρένζη (250 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για έλεγχο σπασμών.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Βιγκαπατρίνη/Εφαβιρένζη Γκαμπαπεντίνη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, επειδή η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αποκλειστικά αμετάβλητα από τα ούρα και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζονται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και οδού αποβολής όπως η εφαιβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)</b>		
Σερτραλίνη/Εφαβιρένζη (50 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Οι αυξήσεις των δόσεων της σερτραλίνης πρέπει να ρυθμίζονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Παροξετίνη/Εφαβιρένζη (20 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Φλουοξετίνη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Επειδή η φλουοξετίνη παρουσιάζει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με αυτό της παροξετίνης, για παράδειγμα ισχυρή ανασταλτική επίδραση του CYP2D6, παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης θα αναμενόταν για τη φλουοξετίνη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης</b>		
Βουπροπιόνη/Εφαβιρένζη [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένη αποδέσμευση)/600 mg μία φορά ημερησίως]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (CYP2B6 επαγωγή)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική απόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπεραστεί η μέγιστη συνιστώμενη δόση της βουπροπιόνης. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>		
Σετιριζίνη/Εφαβιρένζη (10 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σετιριζίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 έως ↓ 30) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου</b>		
Διλτιαζέμη/Εφαβιρένζη (240 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75) Δεσακετυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75) N-μονοδεσμεθυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (CYP3A4 επαγωγή) Η αύξηση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εφαιβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Βεραπαμίλη, Φελοδιπίνη, Νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αναστολέα διαύλων ασβεστίου.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης του αναστολέα διαύλων ασβεστίου πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του αναστολέα διαύλων ασβεστίου).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ</b>		
<b>Αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής</b>		
Ατορβαστατίνη /Εφραβιρένζη (10 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26) 2-υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23) 4-υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Πραβαστατίνη/Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της πραβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Σιμβαστατίνη /Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ της σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (CYP3A4 επαγωγή) Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές AUC ή C <sub>max</sub> της εφραβιρένζης.	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.



<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>α</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη</b>
Ροσουβαστατίνη /Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη εκτενώς μέσω των κοπράνων, γι' αυτό δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφραβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Από του στόματος χορηγούμενο: Αιθινυλοιστραδιόλη + Νοργεστιμάτη /Εφραβιρένζη (0,035 mg+0,25 mg μία φορά ημερησίως/ 600 mg μία φορά ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 έως ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 έως ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 έως ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Εφραβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>α</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη</b>
<p>Ένεσιμο: Μεδροξυπρογεστερόνη οξική βραδείας αποδέσμευσης (DMPA)/ Εφραβιρένζη (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων 3-μηνών, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στις MPA παραμέτρους φαρμακοκινητικής μεταξύ ατόμων που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει εφραβιρένζη και ατόμων που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από άλλους ερευνητές, παρόλο που τα επίπεδα MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα στα άτομα που έλαβαν εφραβιρένζη και DMPA παρέμειναν χαμηλά σε συμφωνία με την καταστολή της ωορρηξίας.</p>	<p>Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).</p>
<p>Εμφύτευμα : Ετονογεστρέλη/ Εφραβιρένζη</p>	<p>Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη (CYP3A4 επαγωγή). Έχουν γίνει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σχετικά με την αποτυχία της αντισύλληψης με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην εφραβιρένζη.</p>	<p>Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)/ Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό (CYP3A4 επαγωγή). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφραβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθούν αναπροσαρμογές δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών τουλάχιστον για 2 εβδομάδες (έως ότου επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις), όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εφραβιρένζη.
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη /Εφραβιρένζη (σταθερή συντήρηση, 35 - 100 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (CYP3A4 επαγωγή) Σε μία μελέτη με προσβεβλημένους από HIV χρήστες ενδοφλέβιων φαρμάκων, η συγχορήγηση εφραβιρένζης με μεθαδόνη οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα της μεθαδόνης και σημεία στέρησης οπιοειδών. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μέσο ποσοστό 22 % ώστε να μετριασθούν τα συμπτώματα στέρησης από τα οπιοειδή.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με εφραβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Μπουπρενορφίνη/ ναλοξόνη/εφραβιρένζη	Μπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορμπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Εφραβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική.	Παρά τη μείωση της έκθεσης στη μπουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα στέρησης. Μπορεί να μην είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της μπουπρενορφίνης ή της εφραβιρένζης όταν συγχορηγούνται.

<sup>α</sup> 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

<sup>β</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η εφραβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα αναλύσεων στα ούρα για κανναβινοειδή σε μερικές μεθόδους ελέγχου σε μη προσβεβλημένα και σε μολυσμένα από τον HIV άτομα που λαμβάνουν εφραβιρένζη. Έλεγχος επιβεβαίωσης από μία πιο ειδική μέθοδο όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστάται σε τέτοιες περιπτώσεις.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να εφαρμόζεται πάντοτε αντισύλληψη με φραγμό σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλ. παράγραφο 4.5). Λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής της εφραβιρένζης, συνιστάται η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της εφραβιρένζης.

### Κύηση

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της ασθενούς απαιτεί τέτοια θεραπεία. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της χορήγησης της εφραβιρένζης (βλ. παράγραφο 5.3).

Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκληλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφραβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφραβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφραβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφραβιρένζη.

Μέχρι τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκά (MKYA) είχε λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφραβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοια με αυτή που παρουσιάστηκε σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε δοσολογικά σχήματα που δεν περιέχουν εφραβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνων της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσμορφίες σε έμβρυα πιθήκων που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η εφραβιρένζη έχει δειχθεί ότι εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της εφραβιρένζης στα νεογέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εφραβιρένζη. Συνιστάται, οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μην θηλάζουν σε καμία περίπτωση ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της εφαιβιρένζης στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων έχει αξιολογηθεί μόνο σε δόσεις με τις οποίες επετεύχθησαν συστηματικές εκθέσεις στο φάρμακο ισοδύναμες με ή κάτω από αυτές που καταγράφηκαν σε ανθρώπους που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις εφαιβιρένζης. Σε αυτές τις μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν παρέβλαψε το ζευγάριωμα ή τη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (δόσεις έως 100 mg/kg/bid) και δεν επηρέασε το σπέρμα ή τους απογόνους των αρουραίων που έλαβαν θεραπεία (δόσεις έως 200 mg/bid). Η αναπαραγωγική επίδοση σε απογόνους των θηλυκών αρουραίων που έλαβαν εφαιβιρένζη, δεν είχε επηρεασθεί.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η εφαιβιρένζη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και/ή υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες ενέργειες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η εφαιβιρένζη έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 9.000 ασθενείς. Σε μία υποομάδα 1.008 ενηλίκων ασθενών οι οποίοι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη την ημέρα σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή με NRTIs, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 5 % των ασθενών, ήταν εξάνθημα (11,6 %), ζάλη (8,5 %), ναυτία (8,0 %), κεφαλαλγία (5,7 %) και κόπωση (5,5 %). Οι πλέον αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την εφαιβιρένζη είναι εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, και συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου και σπασμούς, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη.

Το προφίλ ασφάλειας μακράς διάρκειας των δοσολογικών σχημάτων που περιέχουν εφαιβιρένζη αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη μελέτη (006), όπου οι ασθενείς έλαβαν εφαιβιρένζη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 412, διάμεση διάρκεια 180 εβδομάδες), εφαιβιρένζη +ινδιναβίρη ((n = 415, διάμεση διάρκεια 102 εβδομάδες), ή ινδιναβίρη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 401, διάμεση διάρκεια 76 εβδομάδες). Η μακροχρόνια χρήση της εφαιβιρένζης σ' αυτή τη μελέτη δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε νέα ανησυχητικά θέματα ασφάλειας.

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή μεγαλύτερης σοβαρότητας με πιθανή τουλάχιστον σχέση με το θεραπευτικό σχήμα (βάσει της αξιολόγησης των ερευνητών) που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη στη συνιστώμενη δοσολογία στη συνδυασμένη θεραπεία (n = 1.008) παρατίθενται παρακάτω. Επίσης στον πίνακα αναφέρονται με πλάγια γραφή ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε συσχέτισμό με αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη.

Η συχνότητα ορίζεται βάσει της ακόλουθης σχέσης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)..

<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία*
όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, ανησυχία, κατάθλιψη, αϋπνία*
όχι συχνές	συγκινησιακή αστάθεια, επιθετικότητα, κατάσταση σύγχυσης, διάθεση ευφορίας, ψευδαίσθηση, μανία, παράνοια, ψύχωση <sup>†</sup> , απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός, κατατονία*
σπάνιες	παραλήρημα <sup>††</sup> , νεύρωση <sup>††</sup> , πράξη αυτοκτονίας <sup>††*</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	διαταραχές παρεγκεφαλιδικού συντονισμού και ισορροπίας <sup>†</sup> , διαταραχές στην προσοχή (3,6 %), ζάλη (8,5 %), κεφαλαλγία (5,7 %), υπνηλία(2,0%)*
όχι συχνές	διέγερση, αμνησία, αταξία, μη φυσιολογικός προσανατολισμός, σπασμοί, μη φυσιολογική σκέψη, τρόμος <sup>†</sup>
μη γνωστές	εγκεφαλοπάθεια
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	θολή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
όχι συχνές	εμβοές <sup>†</sup> , ίλιγγος
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	έξαψη <sup>†</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη*
όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα
σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>††*</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (11.6%)*
συχνές	κνησμός

όχι συχνές	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson*.
σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα <sup>‡</sup>
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
όχι συχνές	γυναίκομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
συχνές	κόπωση

\*<sup>‡</sup>, <sup>##</sup> Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων*.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*

<sup>‡</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ωστόσο, οι συχνότητες προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τα δεδομένα από 16 κλινικές δοκιμές (n=3.969).

<sup>##</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αλλά δεν αναφέρθηκαν ως περιστατικά σχετιζόμενα με το φάρμακο για τους ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη σε 16 κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας ως «σπάνιες» ορίστηκε σύμφωνα με την Οδηγία Α στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (αναθεώρηση 2, Σεπτ. 2009) βάσει μίας εκτιμώμενης ανώτερης τιμής του 95 % του διαστήματος εμπιστοσύνης για 0 περιστατικά δοθέντος του αριθμού των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη σε αυτές τις κλινικές δοκιμές (n=3.969).

### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές μελέτες, 26 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 600 mg εφαιβιρένζης εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα σε σύγκριση με 17 % των ασθενών στις ομάδες ελέγχου. Το δερματικό εξάνθημα θεωρήθηκε ότι είναι σχετιζόμενο με την αγωγή σε 18 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη. Σοβαρού βαθμού εξάνθημα σημειώθηκε σε λιγότερο από 1 % των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εφαιβιρένζη και 1,7 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω του εξανθήματος. Η συχνότητα εμφάνισης πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες οι οποίες σημειώνονται κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας με εφαιβιρένζη εντός ενός μηνός. Η θεραπεία με εφαιβιρένζη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντισταμινικών ή-και κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

Η εμπειρία με ασθενείς σε θεραπεία με εφαιβιρένζη οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας NNRTI είναι περιορισμένη. Η συχνότητα επανεμφανιζόμενου εξανθήματος, που αναφέρθηκε, μετά την αλλαγή της θεραπείας από νεβιραπίνη σε εφαιβιρένζη, με βάση κυρίως, αναδρομικά δεδομένα κοόρτης από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 13 έως 18 % , συγκρίσιμη με τη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη σε κλινικές μελέτες ( Βλ. παράγραφο 4.4).

### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφραβιρένζη. Σε ελεγχόμενες μελέτες η συχνότητα ειδικών σοβαρών ψυχιατρικών συμβαμάτων ήταν:

	Αγωγή με Εφραβιρένζη (n=1.008)	Αγωγή ελέγχου (n=635)
- σοβαρή κατάθλιψη	1,6 %	0,6 %
- αυτοκτονικός ιδεασμός	0,6 %	0,3 %
- μη θανατηφόρες απόπειρες αυτοκτονίας	0,4 %	0 %
- επιθετική συμπεριφορά	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις παράνοιας	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις μανίας	0,1 %	0 %

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητες για καθένα από τα παραπάνω συμβάματα να κυμαίνονται από 0,3 % για αντιδράσεις μανίας μέχρι 2,0 % και για τα δύο τη σοβαρή κατάθλιψη και τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Έχουν επίσης γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου και κατατονία.

### Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σε: ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και διαταραχές στα όνειρα. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19 % (σοβαρά 2,0%) των ασθενών σε σύγκριση με 9 % (σοβαρά 1 %) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου. Σε κλινικές μελέτες 2, % των ασθενών, που έλαβαν εφραβιρένζη, διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σε μία μελέτη εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη, ένα αντιπροσωπευτικό σύμπτωμα του νευρικού συστήματος είχε ένα μέσο χρόνο έναρξης 1 ώρα μετά τη χορήγηση και μία μέση διάρκεια 3 ωρών. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν η εφραβιρένζη λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων εφραβιρένζης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων κατά την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανοχή αυτών των συμπτωμάτων και αυτό συνιστάται κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2). Η μείωση των δόσεων ή ο κερματισμός της ημερήσιας δόσης δεν έχει δείξει να ωφελεί.

Η ανάλυση των μακράς διάρκειας δεδομένων έδειξε ότι, πέραν των 24 εβδομάδων, οι συχνότητες έναρξης νέων συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος, ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν εφραβιρένζη και αυτών της ομάδας ελέγχου.

Αταξία και εγκεφαλοπάθεια που σχετίζονται με υψηλά επίπεδα εφραβιρένζης, και εμφανίστηκαν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ηπατική ανεπάρκεια

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους παράγοντες κινδύνου, χαρακτηρίστηκαν από αιφνίδια εξέλιξη, που οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεταμόσχευση ή θάνατο.



### *Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων*

**Ηπατικά ένζυμα:** Αυξήσεις της AST και της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών (ULN) παρατηρήθηκαν σε 3 % από τους 1.008 ασθενείς που έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη (5 -8 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας στη μελέτη 006). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν σχήματα ελέγχου (5 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Αυξήσεις της GGT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN παρατηρήθηκαν στο 4 % του συνόλου των ασθενών που έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη και στο 1,5-2 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου (7 % των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη και 3 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Μεμονωμένες αυξήσεις της GGT σε ασθενείς που ελάμβαναν εφαιβιρένζη μπορεί να οφείλονται σε επαγωγή ενζύμου. Στη μελέτη μακράς διάρκειας (006), 1 % των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας διέκοψε λόγω ηπατικών ή διαταραχών του χοληφόρου συστήματος.

**Αμυλάση:** έχουν παρατηρηθεί, σε μία υποομάδα κλινικής μελέτης με 1.008 ασθενείς, ασυμπτωματικές αυξήσεις στα επίπεδα της αμυλάσης του ορού μεγαλύτερες από 1,5 φορές από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού στο 10 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη και 6 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα ελέγχου. Η κλινική σημασία των ασυμπτωματικών αυξήσεων της αμυλάσης του ορού, είναι άγνωστη.

### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων ασθενών. Εξάνθημα έχει αναφερθεί πολύ συχνότερα στα παιδιά (σε μία κλινική μελέτη που περιλαμβάνει 57 παιδιά που έλαβαν εφαιβιρένζη κατά το διάστημα 48 εβδομάδων, είχε αναφερθεί εξάνθημα σε 46 %) και ήταν πολύ συχνότερα μεγαλύτερου βαθμού από ότι σε ενήλικες (αναφέρθηκε σοβαρό εξάνθημα σε 5,3 % των παιδιών). Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιισταμινικά στα παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Αν και είναι δύσκολο να αναφερθούν συμπτώματα του νευρικού συστήματος από μικρά παιδιά, φαίνεται να είναι λιγότερο συχνά στα παιδιά και ήταν γενικά ήπια. Στη μελέτη με 57 παιδιά, 3,5 % των ασθενών παρουσίασαν συμπτώματα του νευρικού συστήματος μέτριας έντασης, κατά κύριο λόγο ζάλη. Κανένα παιδί δεν παρουσίασε σοβαρά συμπτώματα ή έπρεπε να διακόψει τη θεραπεία λόγω συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος. Παρουσιάστηκε διάρροια σε έξι από δεκαεννέα (32%) παιδιά, ηλικίας 3-8 ετών, που έλαβαν εφαιβιρένζη πόσιμο διάλυμα σε συνδυασμό με νελφιναβίρη (20-30 mg/kg χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως) και ένα ή περισσότερους NRTIs.

## Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι και από ηπατίτιδα Β ή C*

Από στοιχεία της μακράς διάρκειας μελέτης 006, 137 ασθενείς που έλαβαν σχήματα με εφραβιρένζη (μέση διάρκεια θεραπείας, 68 εβδομάδες) και 84 που έλαβαν σχήμα ελέγχου (διάμεση διάρκεια θεραπείας, 56 εβδομάδες) ήταν οροθετικοί για ηπατίτιδα Β (θετικοί στο αντιγόνο επιφάνειας) και/ή για την C (θετικοί για τα αντισώματα της ηπατίτιδας C). Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς της μελέτης 006, αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίσθηκαν σε 13 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και στο 7 % στις ομάδες ελέγχου και αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίσθηκαν σε 20 % και 7 % αντιστοίχως. Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς, 3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και 2 % στην ομάδα ελέγχου διέκοψαν εξαιτίας ηπατικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι πήραν τυχαίως 600 mg δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με εφραβιρένζη πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην προσπάθεια απομάκρυνσης της εφραβιρένζης που δεν έχει απορροφηθεί. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφραβιρένζη. Καθώς η εφραβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η κάθαρση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντικές ποσότητες αυτής από το αίμα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χορήγηση. Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Κωδικός ATC: J05A G03

### Μηχανισμός δράσης

Η εφραβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφραβιρένζη είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-2 ή τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ή  $\delta$ ).

### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η επίδραση της εφραβιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια ανοικτού σχεδιασμού, θετικά ελεγχόμενη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής μονής αλληλουχίας, 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη QT σε έναν πληθυσμό 58 υγιών ατόμων με υψηλό ποσοστό έκφρασης πολυμορφισμών CYP2B6. Η μέση  $C_{max}$  της εφραβιρένζης σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες, ήταν 2,25 φορές μεγαλύτερη από τη μέση  $C_{max}$  που παρατηρήθηκε σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*1/\*1. Παρατηρήθηκε θετική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης εφραβιρένζης και της παράτασης του διαστήματος QTc. Με βάση τη σχέση συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του διαστήματος QTc και η ανώτερη τιμή του 90%

διαστήματος εμπιστοσύνης της είναι 8,7 ms και 11,3 ms σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αντιική δράση

Η συγκέντρωση της αδέσμευτης εφραβιρένζης που απαιτείται για 90 έως 95 % αναστολή του φυσιολογικού τύπου ή των εργαστηριακά ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη και κλινικά απομονωμένων στελεχών *in vitro* κυμαίνονταν από 0,46 έως 6,8 nM σε σειρές λεμφοβλαστοειδών κυττάρων, περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος (PBMC) και σε καλλιέργειες μακροφάγων/μονοκυττάρων.

### Ανθεκτικότητα

Η ισχύς της εφραβιρένζης σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ικών παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 48, 108, 179, 181 ή 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) ή έναντι παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεάση ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε έναντι ικών στελεχών φυσιολογικού τύπου. Οι απλές υποκαταστάσεις οι οποίες οδήγησαν στη μεγαλύτερη αντοχή στην εφραβιρένζη, σε κυτταρική καλλιέργεια, αντιστοιχούν σε αλλαγή μίας λευκίνης-προς-ισολευκίνη στη θέση 100 (L100I, αντίσταση 17 έως 22 φορές) και μία λυσίνη προς-ασπαραγίνη στη θέση 103 (K103N, αντίσταση 18 έως 33 φορές). Μεγαλύτερη από 100 φορές απώλεια ευαισθησίας παρατηρήθηκε έναντι παραλλαγών του HIV που εκφράζουν την K103N επιπλέον άλλων υποκαταστάσεων αμινοξέων στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT).

Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία σημαντική απότομη αύξηση στο ικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με ινδιναβίρη ή ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη. Η μετάλλαξη αυτή παρατηρήθηκε στο 90 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και είχαν ιολογική αποτυχία. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Το σχήμα των υποκαταστάσεων αμινοξέων στην RT σχετιζόμενων με αντίσταση στην εφραβιρένζη ήταν ανεξάρτητο από τα άλλα αντιικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με εφραβιρένζη.

### Διασταυρούμενη αντοχή

Το προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφραβιρένζη, στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη, σε κυτταρική καλλιέργεια έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις αναστολείς NNRTI. Δύο από τα τρία κλινικά απομονωμένα στελέχη με αντίσταση στη δελαβιρδίνη που εξετάστηκαν είχαν διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη και περιείχαν την υποκατάσταση K103N. Ένα τρίτο απομονωμένο στέλεχος το οποίο έφερε μία υποκατάσταση στη θέση 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) δεν είχε διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη.

Ιικά απομονωμένα στελέχη από περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα στο αίμα (PBMC) ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της εφραβιρένζης και τα οποία παρουσίασαν στοιχεία αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής (απότομη αύξηση του ικού φορτίου), εκτιμήθηκαν ως προς την ευαισθησία σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Δεκατρία απομονωμένα στελέχη που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ανθεκτικά στην εφραβιρένζη ήταν επίσης ανθεκτικά και στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη. Πέντε από αυτά τα απομονωμένα στελέχη με αντοχή σε NNRTI βρέθηκαν να έχουν K103N ή υποκατάσταση από βαλίνη-προς-ισολευκίνη στη θέση 108 (V108I) στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT). Τρία από τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν και στα οποία σημειώθηκε αποτυχία της θεραπείας με εφραβιρένζη βρέθηκε σε κυτταρική καλλιέργεια ότι παρέμειναν ευαίσθητα στην εφραβιρένζη καθώς επίσης ευαίσθητα και στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη.

Η πιθανότητα διασταυρούμενης ανοχής μεταξύ της εφραβιρένζης και των ΑΠ είναι χαμηλή, λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται. Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντίσταση ανάμεσα στην εφραβιρένζη και στα NRTI είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμευσης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η εφραβιρένζη δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή σε ασθενείς που έχουν προηγούμενα λάβει ΑΠ ή NNRTI. Είναι περιορισμένη η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν διδανασίνη ή ζαλιταβίνη.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες (006 και ACTG 364) διάρκειας περίπου ενός έτους με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με NRTIs και/ή ΑΠ, κατέδειξαν μείωση του ιικού φορτίου κάτω από τα όρια ποσοτικής μέτρησης της ανάλυσης και αύξησαν τα CD4 λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI. Η μελέτη 020 έδειξε παρόμοια δράση στους ασθενείς με λοίμωξη στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων. Σε αυτές τις μελέτες η δόση της εφραβιρένζης ήταν 600 mg μία φορά την ημέρα, η δόση της ινδιναβίρης ήταν 1.000 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε μαζί με εφραβιρένζη και 800 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε χωρίς την εφραβιρένζη. Η δόση της νελφριναβίρης ήταν 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι συνήθειες δόσεις των NRTI χορηγούμενων κάθε 12 ώρες χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη 006, μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκε εφραβιρένζη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη ή εφραβιρένζη + ινδιναβίρη με ινδιναβίρη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη σε 1.266 ασθενείς όπου απαιτείτο να μην είχαν λάβει προηγουμένως εφραβιρένζη-, λαμβουδίνη-, NNRTI-, και ΑΠ κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD4 ήταν 341 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η μέση αρχική τιμή του επιπέδου HIV-RNA ήταν 60.250 αντίγραφα/ml. Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη 006 σε μία υποομάδα 614 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν τουλάχιστον για 48 εβδομάδες παρατίθενται στον πίνακα 3. Στην ανάλυση των ποσοστών ανταπόκρισης (οι μη ολοκληρώσαντες ισοδυναμούν με αποτυχία ανάλυσης [(NC = F)], ασθενείς που διέκοψαν την μελέτη νωρίς για οποιοδήποτε λόγο ή ασθενείς στους οποίους παραλήφθηκε μία μέτρηση HIV-RNA, η οποία είχε προηγηθεί ή ήταν ακόλουθη της μέτρησης πάνω από το ποσοτικό όριο, θεωρήθηκαν με HIV-RNA πάνω από 50 ή πάνω από 400 αντίγραφα/ml για τα χρονικά σημεία που παραλήφθηκαν.

**Πίνακας 3: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 006**

	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος		Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (S.E.M.) <sup>γ</sup>
		< 400 αντίγραφα/ml (95 % C.I.) <sup>β</sup>	< 50 αντίγραφα/ml (95 % C.I.) <sup>β</sup>	
Θεραπευτικό σχήμα <sup>δ</sup>		48 εβδομάδες	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες
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, μη ολοκληρώσαντες=αποτυχία.

<sup>β</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>γ</sup> S.E.M., τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή.

<sup>δ</sup> EFV, εφραβιρένζη; ZDV, ζιδοβουδίνη, 3TC, λαμβουδίνη, IDV, ινδιναβίρη.

Τα αποτελέσματα μακράς διάρκειας της μελέτης 006 κατά τη διάρκεια των 168 εβδομάδων (160 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη της θεραπείας με EFV+IDV, 196 ασθενείς με EFV+ZDV+3TC και 127 ασθενείς με IDV+ZDV+3TC, αντιστοίχως), υποστηρίζουν διάρκεια στην ανταπόκριση από απόψεως αναλογίων των ασθενών με HIV-RNA < 400 αντίγραφα/ml, HIV-RNA < 50 αντίγραφα/ml και από απόψεως μέσης μεταβολής από τον αρχικό αριθμό των κυττάρων CD4.

Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας των μελετών ACTG 364 και 020, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στη μελέτη ACTG 364 εντάχθηκαν 196 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι με ΑΠ ή NNRTIs. Στη μελέτη 020 εντάχθηκαν 327 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι ΑΠ ή NNRTIs. Οι θεράποντες γιατροί μπορούσαν να αλλάξουν το NRTI σχήμα των ασθενών τους μετά την είσοδό τους στη μελέτη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία των NRTIs.

**Πίνακας 4: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες ACTG 364 και 020**

Αριθμός μελέτης/ Θεραπευτικά σχήματα <sup>β</sup>	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>α</sup> ) HIV-RNA πλάσματος				Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4	
		%	(95 % C.I. <sup>γ</sup> )	%	(95 % C.I.)	κύτταρα/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>δ</sup> )
Μελέτη ACTG 364 48 εβδομάδες		< 500 αντίγραφα/ml		< 50 αντίγραφα/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Μελέτη 020 24 εβδομάδες		< 400 αντίγραφα/ml		< 50 αντίγραφα/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>α</sup> NC = F, μη ολοκληρώσαντες=αποτυχία.

<sup>β</sup> EFV, εφαιβιρένζη; ZDV, ζιδοβουδίνη, 3TC, λαμβουδίνη, IDV, ινδιναβίρη, NRTI, νουκλεοσιδικός αναστολέας αναστροφής μεταγραφάσης (nucleoside reverse transcriptase inhibitor), NFV, νελφίναβιρη.

<sup>γ</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>δ</sup> S.E.M., τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή.

---, δεν μελετήθηκε.

**Παιδιατρικός πληθυσμός :** Η μελέτη ACTG 382 είναι μη ελεγχόμενη μελέτη η οποία συνεχίζεται και διεξάγεται σε 57 παιδιατρικούς ασθενείς (3 - 16 ετών) που έχουν ήδη εμπειρία με NRTI, με σκοπό να χαρακτηριστεί η φαρμακοκινητική, η αντιική δράση και η ασφάλεια της εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με νελφίναβιρη (20 - 30 mg/kg τρεις φορές την ημέρα) και ένα ή περισσότερα NRTI. Η αρχική δόση της εφαιβιρένζης ήταν το ισοδύναμο μίας δόσης 600 mg (προσαρμοσμένη σύμφωνα με το υπολογισμένο σωματικό μέγεθος με βάση το βάρος). Τα ποσοστά ανταπόκρισης, βασισμένα στην ανάλυση NC = F του ποσοστού των ασθενών με HIV-RNA στο πλάσμα < 400 αντίγραφα/ml στις 48 εβδομάδες, ήταν 60 % (95 %, C.I. 47, 72) και 53 % (C.I. 40, 66) βασισμένα στο ποσοστό των ασθενών με HIV-RNA < 50 αντιγράφων/ml στο πλάσμα. Ο μέσος αριθμός των CD4 κυττάρων αυξήθηκε κατά 63 ± 34,5 κύτταρα / mm<sup>3</sup> από την αρχική τιμή. Η διατήρηση της ανταπόκρισης ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα 1,6 - 9,1 μΜ επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων από το στόμα από 100 mg έως 1.600 mg σε μη μολυσμένους εθελοντές. Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης AUC παρατηρήθηκαν για δόσεις έως 1.600 mg. Οι αυξήσεις ήταν λιγότερο από αναλογικές γεγονός που υπονοεί μειωμένη απορρόφηση σε υψηλότερες δόσεις. Ο χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3 - 5 ώρες) δεν μεταβλήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις και οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 6 - 7 ημέρες.

Σε προσβεβλημένους με HIV ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές συγκεντρώσεως  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  και AUC ήταν γραμμικές με ημερήσιες δόσεις 200 mg, 400 mg και 600 mg. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις  $C_{max}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 12,9 μΜ ± 3,7 μΜ (29 %) [μέσες συγκεντρώσεις ± S.D. (% C.V.)], οι ελάχιστες συγκεντρώσεις  $C_{min}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5,6 μΜ ± 3,2 μΜ (57 %) και AUC ήταν 184 ± 73 μΜ·h.(40 %).

### Επίδραση της τροφής

Η AUC και η  $C_{max}$  μίας εφάπαξ δόσης 240 mg πόσιμου διαλύματος εφαιβιρένζης σε μη προσβεβλημένους ενήλικες εθελοντές αυξήθηκε κατά 30% και 43% αντιστοίχως, όταν χορηγήθηκε με ένα υψηλό σε λιπαρά γεύμα σε σχέση με την κατάσταση νηστείας.

### Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου 99,5 - 99,75 %) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (n = 9), οι οποίοι έλαβαν 200 έως 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον ένα μήνα, οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυμαίνονταν από 0,26 έως 1,19 % (μέσος όρος 0,69 %) των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Αυτή η αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3 φορές μεγαλύτερη από το μη δεσμευμένο με πρωτεΐνες (ελεύθερο) κλάσμα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν δείξει ότι η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα P450 του κυτοχρώματος σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και ακολουθεί γλυκουρονιδίωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτό αναστέλλει στο P450 τα ισοένζυμα 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση του πλάσματος στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Οι κλινικές επιπλοκές αυτού του είδους συσχέτισης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, η πιθανότητα για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η εφαιβιρένζη έχει δειχθεί ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού τους που μπορεί να έχει κλινική σημασία σε ορισμένους ασθενείς. Σε μη προσβεβλημένους εθελοντές, πολλαπλές δόσεις των 200 - 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 - 42 % χαμηλότερη) και μικρότερο τελικό χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης (βλ. παρακάτω). Η εφαιβιρένζη έχει επίσης δειχθεί ότι επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) μειώνονται με την παρουσία της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, πίνακας 2).

Αν και τα *in vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο για αυξημένες όσο και για μειωμένες εκθέσεις στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχωρηγούνται *in vivo* με εφαιβιρένζη. Η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης δεν είναι σαφής.

### Αποβολή

Η εφαιβιρένζη έχει σχετικά μεγάλη τελική ημιζωή τουλάχιστον 52 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις και 40 - 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 - 34 % μίας ραδιοεπισημασμένης δόσης της εφαιβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1 % της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη εφαιβιρένζη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στον ένα ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ), δείχνοντας μία πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Μία μελέτη πολλαπλών δόσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Α), σε σύγκριση με μάρτυρες. Δεν υπήρξαν επαρκή δεδομένα ώστε να προσδιοριστεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

### Φύλο, φυλή, ηλικιωμένοι

Αν και περιορισμένα στοιχεία, αναφέρουν ότι γυναίκες καθώς και Ασιάτες ασθενείς και ασθενείς από τη Νήσο του Ειρηνικού (Pacific Island) μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαιβιρένζη, δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στην εφαιβιρένζη. Δεν έχουν γίνει μελέτες φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 17 παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πόσιμο διάλυμα της μελέτης παρόμοιο με την εμπορική μορφή υπολογιζόμενο βάσει του σωματικού μεγέθους ώστε να είναι ισοδύναμο με τη δόση για ενήλικες καψακίου 600 mg, το  $C_{max}$  της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 11,8  $\mu\text{M}$ , το  $C_{min}$  της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 5,2  $\mu\text{M}$  και η AUC ήταν 188  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . Στην υποομάδα 6 παιδιών ηλικίας 3-5 ετών που είχαν συμμορφωθεί με το δοσολογικό σχήμα του φαρμάκου, η μέση τιμή της AUC ήταν 147  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , η οποία ήταν κατά 23 % χαμηλότερη από ότι αναμενόταν. Γι' αυτό, η σύσταση για την δοσολογία που παρέχεται στον Πίνακα 1 εμπεριέχει μία μεγαλύτερη δόση εφαιβιρένζης πόσιμο διάλυμα για αυτά τα μικρότερα παιδιά.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η εφαιβιρένζη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε μεθόδους προσδιορισμού γονοτοξικότητας.

Η εφαιβιρένζη προκάλεσε εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από 20 έμβρυα-νεογέννητα πιθήκων cynomolgus, στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο και λυκόστομα σε ένα τρίτο. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που τους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη.

Παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ κυνομολόγων πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ υποχώρησε με τη διακοπή της δόσολογίας. Ίνωση των χοληφόρων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές υψηλότερες από αυτές στους ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε μελέτες καρκινογένεσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκά ποντίκια αλλά όχι στα αρσενικά ποντίκια. Ο μηχανισμός σχηματισμού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Οι μελέτες καρκινογένεσης στα αρσενικά ποντίκια και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές. Δεδομένου ότι το ενδεχόμενο καρκινογένεσης στους ανθρώπους δεν είναι γνωστό, τα στοιχεία αυτά δεικνύουν ότι το κλινικό όφελος της εφαιβιρένζης υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου καρκινογένεσης στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας,  
Βενζοϊκό οξύ (E210) και  
Βελτιωτικό γεύσης φράουλας/μέντας [περιέχει βενζυλική αλκοόλη (E1519) και προπυλενογλυκόλη (E1520)]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα : 1 μήνα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες από HDPE με καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλαίνιο που περιέχουν 180 ml πόσιμου διαλύματος. Μία σύριγγα για πόσιμη χρήση μαζί με προσαρμοστή με πίεση στο λαιμό της φιάλης περιέχονται μέσα στο κουτί.



## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/005

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 1999.  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2014.

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφραβιρένζης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 249,6 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg εφραβιρένζης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εφραβιρένζης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 83,2 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Σκούρο κίτρινο, σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένο το «225» στη μία πλευρά.

STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κίτρινο, στρογγυλό, με χαραγμένο το «113» στη μία πλευρά.

STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κίτρινο, στρογγυλό, με χαραγμένο το «223» στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το STOCRIN ενδείκνυται ως αντιική θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και μεγαλύτερα με λοίμωξη από τον ιό-1 της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1).

Το STOCRIN δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό κυττάρων CD4 < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, ή κατόπιν αποτυχίας θεραπευτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν αναστολέα πρωτεάσης (ΑΠ). Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί διασταυρούμενη ανοχή της εφαιβιρένζης με ΑΠ, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αποτελεσματικότητας από την επακόλουθη χρήση θεραπείας συνδυασμού βασισμένης σε ΑΠ μετά την αποτυχία θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν STOCRIN.

Για την περίληψη των κλινικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών, βλ. παράγραφο 5.1.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στο χειρισμό της HIV λοίμωξης.

### Δοσολογία

Η εφαιβιρένζη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).

Για να βελτιωθεί η ανοχή στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το νευρικό σύστημα, συνιστάται η χορήγηση πριν από την κατάκλιση (βλ. παράγραφο 4.8).

### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ανάλογους νουκλεοσιδίων αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) με ή χωρίς ΑΠ (βλ. παράγραφο 4.5) είναι 600 mg χορηγούμενο από το στόμα, μία φορά ημερησίως.

### *Αναπροσαρμογή της δόσης*

Εάν η εφαιβιρένζη συγχρηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50 %, π.χ. στα 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφέρεται η αρχική δόση της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η εφαιβιρένζη συγχρηγείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς βάρους 50 kg ή άνω, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της εφαιβιρένζης σε 800 mg/ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Παιδιά και έφηβοι (3 έως 17 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση της εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή NRTIs σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 3 και 17 ετών περιγράφεται στον Πίνακα 1. Τα δισκία εφαιβιρένζης πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά μόνο εάν είναι σίγουρο ότι μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

## Πίνακας 1

### Παιδιατρική δόση για χορήγηση μία φορά την ημέρα\*

Βάρος σώματος kg	Εφαιβιρένζη Δόση (mg)
13 έως < 15	200
15 έως < 20	250
20 έως < 25	300
25 έως < 32,5	350
32,5 έως < 40	400
≥ 40	600

\*Είναι διαθέσιμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαιβιρένζης των 50 mg, 200 mg και 600 mg.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, λιγότερο από 1 % της δόσης της εφαιβιρένζης απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απομάκρυνση της εφαιβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με τη συνήθη για αυτούς συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφαιβιρένζης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 13 kg, δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει κάποια σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

## Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται το STOCRIN να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του STOCRIN με τροφή μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Γ) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), διότι η εφαιβιρένζη ανταγωνίζεται για το CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην αναστολή του μεταβολισμού και στην πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή επικίνδυνων για τη ζωή ανεπιθύμητων αντιδράσεων [για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή] (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένων κλινικών αποτελεσμάτων της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc σε ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση η οποία είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδευόμενη από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (προαρρυθμικά).

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III,
- νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,
- ορισμένα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη.

Ταυτόχρονη χορήγηση με elbasvir/grazoprevir λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων των συγκεντρώσεων του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp από την εφραβιρένζη και αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης του elbasvir/grazoprevir.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος παράγοντας στη θεραπεία HIV ή να προστίθεται ως μοναδικός παράγοντας σε μία αποτυχημένη θεραπευτική αγωγή. Ανθεκτικός ιός εμφανίζεται γρήγορα όταν η εφραβιρένζη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Κατά την επιλογή νέου(ων) αντιρετροϊκού(ών) παράγοντα(ων) που θα χρησιμοποιηθεί(ούν) σε συνδυασμό με την εφραβιρένζη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της ιικής διασταυρούμενης αντοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση εφραβιρένζης με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη, και τενοφοβίρη δισοπροξίλη, δεν συνιστάται εκτός και αν απαιτείται για ρύθμιση της δόσης (για παράδειγμα με ριφαμπικίνη).

Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν συνταγογραφούνται φαρμακευτικά προϊόντα για ταυτόχρονη χορήγηση με εφραβιρένζη, οι γιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Εάν διακοπεί ένα αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν σε μία συνδυασμένη θεραπεία, λόγω υποψίας για δυσανεξία, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά η ταυτόχρονη διακοπή όλων των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Η χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ξαναρχίσει την ίδια στιγμή που θα εξαφανιστούν τα συμπτώματα δυσανεξίας. Δε συνιστάται διαλείπουσα μονοθεραπεία και διαδοχική επανέναρξη των αντιρετροϊκών παραγόντων λόγω του αυξημένου ενδεχομένου επιλογής ανθεκτικών ιών.

## Εξάνθημα

Έχει αναφερθεί ήπιο-έως- μέτριο εξάνθημα σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη, το οποίο όμως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά ή-και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανοχή και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται με φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαιβιρένζη. Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή Συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %. Πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της εφαιβιρένζης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο με φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με εφαιβιρένζη, θα πρέπει να μελετηθεί και η διακοπή της θεραπείας με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες προς αποφυγή της ανάπτυξης ανθεκτικού ιού (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εμπειρία με εφαιβιρένζη σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας των NNRTIs είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.8). Η εφαιβιρένζη δεν συνιστάται σε ασθενείς που είχαν μία δερματική αντίδραση απειλητική για τη ζωή ( π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν άλλο NNRTI.

## Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Υπήρξαν επίσης κάποιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται οδηγία έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή αυτοκτονικό ιδεασμό να επικοινωνούν με το γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφαιβιρένζης και αν συμβαίνει αυτό, να σταθμίζει εάν οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης θεραπείας υπερσχύουν του οφέλους (βλ. παράγραφο 4.8).

## Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα, έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της θεραπείας και γενικά εξαφανίζονται μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορούν να βελτιωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας και δεν προδικάζουν την επακόλουθη εμφάνιση κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

Καθυστερημένης έναρξης νευροτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της αταξίας και της εγκεφαλοπάθειας (μειωμένη συνείδηση, σύγχυση, ψυχοκινητική επιβράδυνση, ψύχωση, παραλήρημα), μπορεί να εμφανιστεί μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Ορισμένα περιστατικά καθυστερημένης έναρξης νευροτοξικότητας έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με CYP2B6 γενετικούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα εφαιβιρένζης παρά την καθιερωμένη δοσολογία του STOCRIN. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως ώστε να εκτιμηθεί η πιθανότητα αυτά τα περιστατικά να σχετίζονται με τη χρήση εφαιβιρένζης και εάν απαιτείται διακοπή του STOCRIN.

## Σπασμοί

Σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζη παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ όπως η φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν αυτή συγχορηγήθηκε με εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών σπασμών.

## Ηπατικά περιστατικά

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ελέγχου των ηπατικών ενζύμων για ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

## Παράταση του Διαστήματος QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc με τη χρήση εφαιβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Να εξετάζονται εναλλακτικές της εφαιβιρένζης για ταυτόχρονη χορήγηση με κάποιο φάρμακο με γνωστό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου ή όταν πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

## Η επίδραση της τροφής

Η χορήγηση της εφαιβιρένζης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η εφαιβιρένζη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

## Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jiroveci* (παλαιότερα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής και να χορηγείται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση

του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική νόσος*

Η εφραβιρένζη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ( βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία επειδή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εκτιμηθεί εάν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού της εφραβιρένζης με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 και λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της εφραβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες δοσοεξαρτώμενες, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφραβιρένζης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επίμονα υψηλές τρανσαμινάσες στον ορό πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, το όφελος της συνέχισης της θεραπείας με εφραβιρένζη πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική της εφραβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λιγότερο από το 1 % μίας δόσης της εφραβιρένζης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και έτσι, η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απέκκριση της εφραβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό το λόγο συνιστάται στενή παρακολούθηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Ανεπαρκής αριθμός μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες για να εξακριβωθεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εφραβιρένζη δεν έχει εκτιμηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή σε παιδιά βάρους κάτω των 13 kg. Γι' αυτό, η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε 26 από 57 παιδιά (46 %) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων και ήταν σοβαρό σε τρεις ασθενείς. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντισταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη σε παιδιά.

### Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Άτομα με αυτές τις καταστάσεις μπορούν να πάρουν πόσιμο διάλυμα εφραβιρένζης, το οποίο δεν περιέχει λακτόζη.

### Νάτριο

Τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η εφραβιρένζη είναι ένας *in vivo* επαγωγέας του CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ενώσεις που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηγούνται με εφραβιρένζη. *In vitro* η εφραβιρένζη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4. Θεωρητικά η εφραβιρένζη μπορεί επομένως να αυξήσει αρχικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP3A4 και απαιτείται προσοχή για υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.3). Η εφραβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας του CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφής (βλ. παράγραφο 5.2).

Η έκθεση στην εφραβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν δίνεται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφή (για παράδειγμα χυμός γκρέϊπ φρουτ), τα οποία αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ή CYP2B6. Ενώσεις ή φυτικής προέλευσης σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* και υπερικό (St. John's wort)) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χρήση υπερικού (St. John's wort) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

### Φάρμακα που Παρατείνουν το Διάστημα QT

Η εφραβιρένζη αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα (τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν παρατεταμένο διάστημα QTc και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) όπως: αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III, νευροληπτικά και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες, ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) διότι η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.3).

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται με elbasvir/grazoprevir λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων των συγκεντρώσεων του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα που προκαλούνται από επαγωγή των μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών και οι οποίες αναμένεται να έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης του elbasvir/grazoprevir (βλ. παράγραφο 4.5).

### Υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης και του St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση του St. John's wort λόγω επαγωγής μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να σταματήσει το St. John's wort να ελέγξει τα ιικά επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα της εφαιβιρένζης. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St. John's wort και η δόση της εφαιβιρένζης μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επαγωγική επίδραση του St. John's wort μπορεί να παραμείνει τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφαιβιρένζης και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων διαφορετικών από τους αναστολείς πρωτεασών και άλλων μη- αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 2 (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ως “↔”, και μία φορά κάθε 8 ή 12 ώρες ως “q8h” ή “q12h”). Εάν διατίθενται, 90 % ή 95 % τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρατίθενται σε παρένθεση. Οι μελέτες είχαν διεξαχθεί σε υγιή άτομα εκτός και εάν αναφερόταν διαφορετικά.

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφαιβιρένζης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>Αντιικά HIV</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ)</b>		
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/100 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔* (↓ 9 έως ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται. Εάν απαιτηθεί η συγχορήγηση αταζαναβίρης με ένα NNRTI, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης τόσο της αταζαναβίρης όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη και με στενή κλινική παρακολούθηση.
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/200 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 έως ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (CYP3A4 επαγωγή). * Εάν συγκριθεί με Αταζαναβίρη 300 mg/ ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαιβιρένζη. Αυτή η μείωση της C <sub>min</sub> της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<p>Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (300 mg δύο φορές ημερησίως */100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>*μικρότερη από τις συνιστώμενες δόσεις, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις</p>	<p>Δαρουναβίρη: AUC : ↓ 13% C<sub>min</sub> : ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (CYP3A4 επαγωγή) Efavirenz: AUC : ↑21% C<sub>min</sub>: ↑17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (CYP3A4 αναστολή)</p>	<p>Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποβέλτιστη C<sub>min</sub> δαρουναβίρης. Αν η εφαβιρένζη χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Βλ. επίσης παράγραφο για ριτοναβίρη παρακάτω.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (700 mg δύο φορές ημερησίως/100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Βλ. επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη / Νελφίναβίρη / Εφαβιρένζη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη / Σακουϊναβίρη / Εφαβιρένζη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Δεν συνιστάται, επειδή η έκθεση και στους δύο ΑΠ αναμένεται να είναι σημαντικά μειωμένα.</p>
<p>Ινδιναβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg q8h/200 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC : ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40% Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση της ινδιναβίρης, όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg q8h με εφαβιρένζη 600 mg ημερησίως. (CYP3A4 επαγωγή) Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.</p>	<p>Ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία των μειωμένων συγκεντρώσεων ινδιναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν το εύρος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που παρατηρείται, όταν επιλεγθεί ένα δοσολογικό σχήμα που περιέχει τόσο εφαβιρένζη όσο και ινδιναβίρη.</p> <p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης της εφαβιρένζης, όταν συγχορηγείται</p>

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>α</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη</b>
<p>Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg δύο φορές ημερησίως /100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 16 έως ↓ 32)<sup>β</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17% (↓ 6 έως ↓ 26)<sup>β</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50% (↓ 40 έως ↓ 59)<sup>β</sup> Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Η μέση γεωμετρική τιμή C<sub>min</sub> της ινδιναβίρης (0,33 mg/l) όταν συγχορηγείται με ριτοναβίρη και εφαβιρένζη ήταν μεγαλύτερη από τη μέση τιμή C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) του ιστορικού, όταν η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη ως 800 mg q8h. Σε ασθενείς προσβεβλημένους με HIV-1 (n = 6), η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης και εφαβιρένζης ήταν γενικά συγκρίσιμη με τα στοιχεία των μη προσβεβλημένων εθελοντών.</p>	<p>με ινδιναβίρη ή ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.  Βλ. επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη</p>

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη</b>
<p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη καψάκια μαλακά ή πόσιμο διάλυμα/εφραβιρένζη</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία /εφραβιρένζη</p> <p>(400/100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>(500mg/125 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Σημαντική μείωση στην έκθεση λοπιναβίρης.</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης ↓ 30-40%</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης: παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφραβιρένζη.</p>	<p>Με εφραβιρένζη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας αύξησης των δόσεων λοπιναβίρη /ριτοναβίρη μαλακών καψακίων ή πόσιμου διαλύματος κατά 33% (4 καψάκια /~6,5 ml δύο φορές ημερησίως αντί των 3 καψακίων /5 ml δύο φορές ημερησίως). Απαιτείται προσοχή επειδή αυτή η αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί να μην είναι επαρκής σε ορισμένους ασθενείς. Η δοσολογία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία πρέπει να αυξηθεί σε 500/125 mg δύο φορές ημερησίως εάν συγχορηγηθεί με εφραβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως. Βλ. επίσης παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p>
<p>Νελφιναβίρη/Εφραβιρένζη (750 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Νελφιναβίρη: AUC: ↑ 20% (↑ 8 έως ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 33) Ο συνδυασμός ήταν γενικά καλά ανεκτός.</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.</p>

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη</b>
Ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη (500 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριτοναβίρη: Πρωί AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βράδυ AUC: ↔ Πρωί C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βράδυ C <sub>max</sub> : ↔ Πρωί C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) <sup>β</sup> Βράδυ C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50) <sup>β</sup> Εφραβιρένζη: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) <sup>β</sup> (αναστολή του CYP- που γίνεται μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού) Όταν η εφραβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα παρουσιάστηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφραβιρένζης με μικρές δόσεις ριτοναβίρης (100 mg, μία φορά ή δύο φορές ημερησίως).	Όταν χορηγηθεί η εφραβιρένζη με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφραβιρένζη λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας. Βλ. επίσης παραπάνω σχετικά με τη ριτοναβίρη. Χορήγηση της εφραβιρένζης σε συνδυασμό με σακουϊναβίρη ως το μοναδικό αναστολέα πρωτεασών δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<b>Ανταγωνιστής CCR5</b>		
Μαραβιρόκη/ Εφαβιρένζη (100 mg δύο φορές ημερησίως / 600 mg μία φορά ημερησίως).	Μαραβιρόκη: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.
<b>Αναστολείς της μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης</b>		
Ραλτεγκραβίρη/ Εφαβιρένζη (400 mg εφάπαξ δόση / - )	Ραλτεγκραβίρη: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη.
<b>NRTIs και NNRTIs</b>		
NRTIs/Εφαβιρένζη	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφαβιρένζη και NRTIs διαφορετικές από ότι με λαμιβουδίνη, ζιδοβουδίνη, και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις επειδή οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω μίας διαφορετικής οδού από ότι η εφαβιρένζη και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζεται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και τις οδούς αποβολής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
NNRTIs/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Επειδή η χορήγηση δύο NNRTIs δεν απεδείχθη ωφέλιμη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η συγχορήγηση της εφαβιρένζης και άλλου NNRTI δεν συνιστάται.



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<p><b>Αντιικά Ηπατίτιδας C</b></p> <p>Μποσεπρεβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg 3 φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Μποσεπρεβίρη: AUC: ↔ 19 %* C<sub>max</sub>: ↔ 8 % C<sub>min</sub>: ↓ 44 % Εφαβιρένζη: AUC: ↔ 20 % C<sub>max</sub>: ↔ 11 % (CYP3A επαγωγή – επίδραση στη μποσεπρεβίρη) *0-8 ώρες Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μια μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20 % ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25%</p>	<p>Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με εφαβιρένζη. Η κλινική έκβαση της μείωσης που παρατηρείται στις ελάχιστες συγκεντρώσεις μποσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.</p>
<p>Τελαπρεβίρη/Εφαβιρένζη (1,125 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Τελαπρεβίρη (σε σχέση με τα 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 έως ↓ 27) C<sub>max</sub>: ↓ 14% (↓ 3 έως ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 25% (↓ 14 έως ↓ 34)% Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 18% (↓ 10 έως ↓ 26) C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 15 έως ↓ 32) C<sub>min</sub>: ↓ 10% (↑ 1 έως ↓ 19)% (CYP3A επαγωγή από την εφαβιρένζη)</p>	<p>Εάν η εφαβιρένζη και η τελαπρεβίρη συγχωρηγούνται, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν 1,125 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες.</p>
<p>Σιμεπρεβίρη/Εφαβιρένζη (150 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Σιμεπρεβίρη: AUC: ↓ 71% (↓ 67 έως ↓ 74) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 46 έως ↓ 56) C<sub>min</sub>: ↓ 91% (↓ 88 έως ↓ 92) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μία μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20% ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25% (επαγωγή ενζύμου CYP3A4)</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφαβιρένζη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα λόγω επαγωγής του CYP3A4 από την εφαβιρένζη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της σιμεπρεβίρης. Συγχορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφαβιρένζη δεν συνιστάται.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
Elbasvir/grazoprevir	<p>Elbasvir: AUC: ↓54% C<sub>max</sub>: ↓45%</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓83% C<sub>max</sub>: ↓87%</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση του STOCRIN με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), επειδή μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στο elbasvir / grazoprevir. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα που προκαλούνται από επαγωγή του CYP3A4 ή της P gp (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το elbasvir / grazoprevir για επιπρόσθετες πληροφορίες).</p>
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	<p>Sofosbuvir: C<sub>max</sub> ↑38%</p> <p>Velpatasvir AUC ↓53% C<sub>max</sub> ↓47% C<sub>min</sub> ↓57%</p> <p>Αναμένεται: ↓ Voxilaprevir</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση efavirenz /emtricitabine/tenofovir disoproxil με sofosbuvir/velpatasvir έχει καταδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του velpatasvir λόγω επαγωγής του CYP3A από την εφαβιρένζη, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του velpatasvir. Αν και δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται παρόμοια μείωση στην έκθεση σε voxilaprevir. Ταυτόχρονη χορήγηση του STOCRIN με sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δε συνιστάται (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των sofosbuvir/velpatasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για επιπρόσθετες πληροφορίες).</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	↓γκλεκαπρεβίρη ↓πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χορήγηση της γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης στο πλάσμα, προκαλώντας μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
<b>Αντιβιοτικά</b>		
Αζιθρομυκίνη /Εφαιβιρένζη (600 mg εφάπαξ δόση /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κλαριθρομυκίνη/Εφαιβιρένζη (500 mg q12h/400 mg μία φορά ημερησίως)	Κλαριθρομυκίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) Κλαριθρομυκίνη 14-υδροξυμεταβολίτης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (CYP3A4 επαγωγή) Παρουσιάστηκε εξάνθημα στο 46% των μη προσβεβλημένων εθελοντών που έλαβαν εφαιβιρένζη και κλαριθρομυκίνη.	Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Πρέπει να ληφθούν υπόψιν εναλλακτικές θεραπείες της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ., ερυθρομυκίνη)/Εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη /Εφραβιρένζη (300 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (CYP3A4 επαγωγή)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης πρέπει να αυξηθεί κατά 50% όταν χορηγείται με εφραβιρένζη. Να εξετασθεί το ενδεχόμενο διπλάσιας δόσης ριφαμπουτίνης σε σχήματα όπου η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφραβιρένζη. Η κλινική επίδραση αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση όταν γίνεται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Ριφαμπικίνη /Εφραβιρένζη (600 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή)	Όταν λαμβάνεται με ριφαμπικίνη από ασθενείς βάρους 50 kg ή μεγαλύτερου, η αύξηση της ημερήσιας δόσης της εφραβιρένζης σε 800 mg μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δοσολογίας δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική απόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τη ριφαμπικίνη, συμπεριλαμβανομένων των 600 mg.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Ιτρακοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg q12h/600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ιτρακοναζόλη:  AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53)  C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51)  C<sub>min</sub>: ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58)  (μείωση των συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης: CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Υδροξυιτρακοναζόλη:  AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55)  C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52)  C<sub>min</sub>: ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60)</p> <p>Εφαβιρένζη:  Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλλαγή.</p>	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.
Ποσακοναζόλη/ Εφαβιρένζη --/400 mg μία φορά ημερησίως	Ποσακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G επαγωγή)	Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και εφαιβιρένζης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου.
<p>Βορικοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg δύο φορές ημερησίως/ 400 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>Βορικοναζόλη /Εφαβιρένζη (400 mg δύο φορές ημερησίως /300 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Βορικοναζόλη:  AUC: ↓ 77%  C<sub>max</sub>: ↓ 61%  Εφαβιρένζη:  AUC: ↑ 44%  C<sub>max</sub>: ↑ 38%  Βορικοναζόλη:  AUC: ↓ 7% (↓ 23 έως ↑ 13)  *  C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1 έως ↑ 53) *  Εφαβιρένζη:  AUC: ↑ 17% (↑ 6 έως ↑ 29)  **  C<sub>max</sub>: ↔**  *σε σύγκριση με 200 mg δύο φορές ημερησίως μόνον  ** σε σύγκριση με 600 mg μία φορά ημερησίως μόνον (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού)</p>	Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί σε 400 mg δύο φορές ημερησίως και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50%, π.χ. σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Εάν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφερθεί η αρχική δοσολογία της εφαιβιρένζης.
Φλουκοναζόλη /Εφαβιρένζη (200 mg μία φορά ημερησίως /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη</b>
Κετοκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά μινδαζόλης	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση δοσολογίας.
<b>Ανθελονοσιακά</b>		
Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη/Εφραβιρένζη (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία, για μια περίοδο 3 ημερών/600 mg μία φορά ημερησίως)	Αρτεμεθέρη: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Διυδροαρτεμισινίνη: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Εφόσον μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμεθέρης, διυδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχρηγούνται η εφραβιρένζη και τα δισκία αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης.
Ατοβακόνη και υδροχλωρική προγουανίλη/Εφραβιρένζη (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61)  Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφραβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ</b>		
Αντιόξινο υδροξειδίου του αλουμινίου - υδροξειδίου του μαγνησίου - σιμεθικόνης /Εφραβιρένζη (30 mL εφάπαξ δόση /400mg εφάπαξ δόση) Φαμοτιδίνη/Εφραβιρένζη (40 mg εφάπαξ δόση /400 mg εφάπαξ δόση)	Ούτε τα αντιόξινα Υδροξείδιο του αλουμινίου /μαγνησίου ούτε η φαμοτιδίνη μετέβαλαν την απορρόφηση της εφραβιρένζης.	Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με φαρμακευτικά προϊόντα που αλλάζουν το γαστρικό pH δεν αναμένεται να επηρεάσει την απορρόφηση της εφραβιρένζης.
<b>ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Λοραζεπάμη/Εφραβιρένζη (2 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Λοραζεπάμη: AUC: ↑ 7% (↑ 1 έως ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 έως ↑ 32) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη/Εφραβιρένζη Ασενοκουμαρόλη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι επιδράσεις της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης πιθανόν να είναι αυξημένες ή μειωμένες από την εφραβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη /Εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση των συγκεντρώσεων καρβαμαζεπίνης: CYP3A4 επαγωγή, μείωση των συγκεντρώσεων εφαιβιρένζης: CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή) Η AUC, C <sub>max</sub> και C <sub>min</sub> στη σταθερή κατάσταση του ενεργού μεταβολίτη εποξειδίου καρβαμαζεπίνης παρέμεινε αμετάβλητη. Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων της εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.	Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόση. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας εναλλακτικής θεραπείας αντισπασμωδικού. Τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδικά διαστήματα.
Φαιντοϊνη, Φαινοβαρβιτάλη, και άλλα αντισπασμωδικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP450.	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της φαιντοϊνης, φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντισπασμωδικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων του CYP450 όταν χορηγηθούν με εφαιβιρένζη.	Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με ένα αντισπασμωδικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων του CYP450 πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του αντισπασμωδικού.
Βαλπροϊκό οξύ / Εφαβιρένζη (250 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για έλεγχο σπασμών.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Βιγκαπατρίνη/Εφραβιρένζη Γκαμπαπεντίνη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, επειδή η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αποκλειστικά αμετάβλητα από τα ούρα και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζονται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και οδούς αποβολής όπως η εφραβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)</b>		
Σερτραλίνη/Εφραβιρένζη (50 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Οι αυξήσεις των δόσεων της σερτραλίνης πρέπει να ρυθμίζονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.
Παροξετίνη/Εφραβιρένζη (20 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Φλουοξετίνη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Επειδή η φλουοξετίνη παρουσιάζει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με αυτό της παροξετίνης, για παράδειγμα ισχυρή ανασταλτική επίδραση του CYP2D6, παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης θα αναμενόταν για τη φλουοξετίνη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης</b>		
Βουπροπιόνη/Εφραβιρένζη [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένη αποδέσμευση)/600 mg μία φορά ημερησίως]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (CYP2B6 επαγωγή)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική απόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπεραστεί η μέγιστη συνιστώμενη δόση της βουπροπιόνης. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>		
Σετιριζίνη/Εφραβιρένζη (10 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σετιριζίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 έως ↓ 30) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου</b>		
Διλτιαζέμη/Εφραβιρένζη (240 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75) Δεσακετυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75) N-μονοδεσμεθυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) Εφραβιρένζη: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (CYP3A4 επαγωγή) Η αύξηση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εφραβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.
Βεραπαμίλη, Φελοδιπίνη, Νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Όταν η εφραβιρένζη συγχορηγείται με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αναστολέα διαύλων ασβεστίου.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης του αναστολέα διαύλων ασβεστίου πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του αναστολέα διαύλων ασβεστίου).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ</b>		
<b>Αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής</b>		
Ατορβαστατίνη /Εφραβιρένζη (10 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26) 2- υδροξύ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23) 4-υδροξύ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Πραβαστατίνη/Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της πραβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Σιμβαστατίνη /Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ της σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (CYP3A4 επαγωγή) Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές AUC ή C <sub>max</sub> της εφραβιρένζης.	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
Ροσουβαστατίνη /Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη εκτενώς μέσω των κοπράνων, γι' αυτό δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφαβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Από του στόματος χορηγούμενο: Αιθινυλοιστραδιόλη + Νοργεστιμάτη /Εφαβιρένζη (0,035 mg+0,25 mg μία φορά ημερησίως/ 600 mg μία φορά ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 έως ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 έως ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 έως ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Εφαβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη</b>
<p>Ένεσιμο: Μεδροξυπρογεστερόνη οξική βραδείας αποδέσμευσης (DMPA)/ Εφαβιρένζη (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων 3-μηνών, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στις MPA παραμέτρους φαρμακοκινητικής μεταξύ ατόμων που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει εφαβιρένζη και ατόμων που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από άλλους ερευνητές, παρόλο που τα επίπεδα MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα στα άτομα που έλαβαν εφαβιρένζη και DMPA παρέμειναν χαμηλά σε συμφωνία με την καταστολή της ωορρηξίας.</p>	<p>Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).</p>
<p>Εμφύτευμα : Ετονογεστρέλη/ Εφαβιρένζη</p>	<p>Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη (CYP3A4 επαγωγή). Έχουν γίνει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σχετικά με την αποτυχία της αντισύλληψης με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην εφαβιρένζη.</p>	<p>Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)/ Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό (CYP3A4 επαγωγή). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφραβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθούν αναπροσαρμογές δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών τουλάχιστον για 2 εβδομάδες (έως ότου επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις), όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εφραβιρένζη.
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη /Εφραβιρένζη (σταθερή συντήρηση, 35 -100 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (CYP3A4 επαγωγή) Σε μία μελέτη με προσβεβλημένους από HIV χρήστες ενδοφλέβιων φαρμάκων, η συγχορήγηση εφραβιρένζης με μεθαδόνη οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα της μεθαδόνης και σημεία στέρησης οπιοειδών. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μέσο ποσοστό 22 % ώστε να μετριαστούν τα συμπτώματα στέρησης από τα οπιοειδή.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με εφραβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Μπουπρενορφίνη/ ναλοξόνη/εφραβιρένζη	Μπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορμπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Εφραβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική	Παρά τη μείωση της έκθεσης στη μπουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα στέρησης. Μπορεί να μην είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της μπουπρενορφίνης ή της εφραβιρένζης όταν συγχορηγούνται.

<sup>α</sup> 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

<sup>β</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η εφραβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα αναλύσεων στα ούρα για κανναβινοειδή σε μερικές μεθόδους ελέγχου σε μη προσβεβλημένα και σε μολυσμένα από τον HIV άτομα που λαμβάνουν εφραβιρένζη. Έλεγχος επιβεβαίωσης από μία πιο ειδική μέθοδο όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστάται σε τέτοιες περιπτώσεις.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να εφαρμόζεται πάντοτε αντισύλληψη με φραγμό σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλ. παράγραφο 4.5). Λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής της εφραβιρένζης, συνιστάται η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της εφραβιρένζης.

### Κύηση

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της ασθενούς απαιτεί τέτοια θεραπεία. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της χορήγησης της εφραβιρένζης (βλ. παράγραφο 5.3).

Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκληλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφραβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφραβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμπρισταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφραβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφραβιρένζη.

Μέχρι τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκά (MKYA) είχε λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφραβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοια με αυτή που παρουσιάστηκε σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε δοσολογικά σχήματα που δεν περιέχουν εφραβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνων της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσμορφίες σε έμβρυα πιθήκων που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η εφραβιρένζη έχει δειχθεί ότι εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της εφραβιρένζης στα νεογέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εφραβιρένζη. Συνιστάται, οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μην θηλάζουν σε καμία περίπτωση ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της εφαιβιρένζης στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων έχει αξιολογηθεί μόνο σε δόσεις με τις οποίες επετεύχθησαν συστηματικές εκθέσεις στο φάρμακο ισοδύναμες με ή κάτω από αυτές που καταγράφηκαν σε ανθρώπους που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις εφαιβιρένζης. Σε αυτές τις μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν παρέβλαψε το ζευγάριωμα ή τη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (δόσεις έως 100 mg/kg/bid) και δεν επηρέασε το σπέρμα ή τους απογόνους των αρουραίων που έλαβαν θεραπεία (δόσεις έως 200 mg/bid). Η αναπαραγωγική επίδοση σε απογόνους των θηλυκών αρουραίων που έλαβαν εφαιβιρένζη δεν είχε επηρεασθεί.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η εφαιβιρένζη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και/ή υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες ενέργειες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η εφαιβιρένζη έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 9.000 ασθενείς. Σε μία υποομάδα 1.008 ενηλίκων ασθενών οι οποίοι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη την ημέρα σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή με NRTIs, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 5 % των ασθενών, ήταν εξάνθημα (11,6 %), ζάλη (8,5 %), ναυτία (8,0 %), κεφαλαλγία (5,7 %) και κόπωση (5,5 %). Οι πλέον αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την εφαιβιρένζη είναι εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, και συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου, και σπασμούς, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη. Η χορήγηση της εφαιβιρένζης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4 ).

Το προφίλ ασφάλειας μακράς διάρκειας των δοσολογικών σχημάτων που περιέχουν εφαιβιρένζη αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη μελέτη (006), όπου οι ασθενείς έλαβαν εφαιβιρένζη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 412, διάμεση διάρκεια 180 εβδομάδες), εφαιβιρένζη +ινδιναβίρη (n = 415, διάμεση διάρκεια 102 εβδομάδες), ή ινδιναβίρη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 401, διάμεση διάρκεια 76 εβδομάδες). Η μακροχρόνια χρήση της εφαιβιρένζης σ' αυτή τη μελέτη δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε νέα ανησυχητικά θέματα ασφάλειας.

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή μεγαλύτερης σοβαρότητας με πιθανή τουλάχιστον σχέση με το θεραπευτικό σχήμα (βάσει της αξιολόγησης των ερευνητών) που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη στη συνιστώμενη δοσολογία στη συνδυασμένη θεραπεία (n = 1.008) παρατίθενται παρακάτω. Επίσης στον πίνακα αναφέρονται με πλάγια γραφή ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε συσχέτισμό με αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη.

Η συχνότητα ορίζεται βάσει της ακόλουθης σχέσης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία*
όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, ανησυχία, κατάθλιψη, αϋπνία*
όχι συχνές	συγκινησιακή αστάθεια, επιθετικότητα, κατάσταση σύγχυσης, διάθεση ευφορίας, ψευδαίσθηση, μανία, παράνοια, ψύχωση <sup>‡</sup> , απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός, κατατονία*
σπάνιες	παραλήρημα <sup>‡‡</sup> , νεύρωση <sup>‡‡</sup> , πράξη αυτοκτονίας <sup>‡‡*</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
συχνές	διαταραχές παρεγκεφαλιδικού συντονισμού και ισορροπίας <sup>‡</sup> , διαταραχές στην προσοχή (3,6 %), ζάλη (8,5 %), κεφαλαλγία (5,7 %), υπνηλία (2,0%)*
όχι συχνές	διέγερση, αμνησία, αταξία, μη φυσιολογικός προσανατολισμός, σπασμοί, μη φυσιολογική σκέψη, τρόμος <sup>‡</sup>
μη γνωστές	εγκεφαλοπάθεια
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	θολή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
όχι συχνές	εμβοές <sup>‡</sup> , ίλιγγος
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	έξαψη <sup>‡</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη*
όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα
σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>‡‡*</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (11.6%)*
συχνές	κνησμός



όχι συχνές	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson*
σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα <sup>‡</sup>
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
όχι συχνές	γυναίκομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
συχνές	κόπωση

\*<sup>‡</sup>,<sup>##</sup> Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων*.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*

<sup>‡</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ωστόσο, οι συχνότητες προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τα δεδομένα από 16 κλινικές δοκιμές (n=3.969).

<sup>##</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αλλά δεν αναφέρθηκαν ως περιστατικά σχετιζόμενα με το φάρμακο για τους ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη σε 16 κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας ως «σπάνιες» ορίστηκε σύμφωνα με την Οδηγία A στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (αναθεώρηση 2, Σεπτ. 2009) βάσει μίας εκτιμώμενης ανώτερης τιμής του 95 % του διαστήματος εμπιστοσύνης για 0 περιστατικά δοθέντος του αριθμού των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη σε αυτές τις κλινικές δοκιμές (n=3.969).

### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές μελέτες, 26 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 600 mg εφαιβιρένζης εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα σε σύγκριση με 17 % των ασθενών στις ομάδες ελέγχου. Το δερματικό εξάνθημα θεωρήθηκε ότι είναι σχετιζόμενο με την αγωγή σε 18 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη. Σοβαρού βαθμού εξάνθημα σημειώθηκε σε λιγότερο από 1 % των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εφαιβιρένζη και 1,7 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω του εξανθήματος. Η συχνότητα εμφάνισης πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες οι οποίες σημειώνονται κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας με εφαιβιρένζη εντός ενός μηνός. Η θεραπεία με εφαιβιρένζη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντισταμινικών ή-και κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

Η εμπειρία με ασθενείς σε θεραπεία με εφαιβιρένζη οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας NNRTI είναι περιορισμένη. Η συχνότητα επανεμφανιζόμενου εξανθήματος, που αναφέρθηκε, μετά την αλλαγή της θεραπείας από νεβιραπίνη σε εφαιβιρένζη, με βάση κυρίως, αναδρομικά δεδομένα κοόρτης από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 13 έως 18 % , συγκρίσιμη με τη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη σε κλινικές μελέτες. (Βλ. παράγραφο 4.4).

### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφραβιρένζη. Σε ελεγχόμενες μελέτες η συχνότητα ειδικών σοβαρών ψυχιατρικών συμβαμάτων ήταν:

	Αγωγή με Εφραβιρένζη (n=1.008)	Αγωγή ελέγχου (n=635)
- σοβαρή κατάθλιψη	1,6 %	0,6 %
- αυτοκτονικός ιδεασμός	0,6 %	0,3 %
- μη θανατηφόρες απόπειρες αυτοκτονίας	0,4 %	0 %
- επιθετική συμπεριφορά	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις παράνοιας	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις μανίας	0,1 %	0 %

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητες για καθένα από τα παραπάνω συμβάματα να κυμαίνονται από 0,3 % για αντιδράσεις μανίας μέχρι 2,0 % και για τα δύο τη σοβαρή κατάθλιψη και τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Έχουν επίσης γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου και κατατονία.

### Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σε: ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και διαταραχές στα όνειρα. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19 % (σοβαρά 2,0%) των ασθενών σε σύγκριση με 9 % (σοβαρά 1 %) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου. Σε κλινικές μελέτες 2, % των ασθενών, που έλαβαν εφραβιρένζη, διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σε μία μελέτη εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη, ένα αντιπροσωπευτικό σύμπτωμα του νευρικού συστήματος είχε ένα μέσο χρόνο έναρξης 1 ώρα μετά τη χορήγηση και μία μέση διάρκεια 3 ωρών. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν η εφραβιρένζη λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων εφραβιρένζης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων κατά την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανοχή αυτών των συμπτωμάτων και αυτό συνιστάται κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2). Η μείωση των δόσεων ή ο κερματισμός της ημερήσιας δόσης δεν έχει δείξει να ωφελεί.

Η ανάλυση των μακράς διάρκειας δεδομένων έδειξε ότι, πέραν των 24 εβδομάδων, οι συχνότητες έναρξης νέων συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος, ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν εφραβιρένζη και αυτών της ομάδας ελέγχου.

Αταξία και εγκεφαλοπάθεια που σχετίζονται με υψηλά επίπεδα εφραβιρένζης, και εμφανίστηκαν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ηπατική ανεπάρκεια

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους παράγοντες κινδύνου, χαρακτηρίστηκαν από αιφνίδια εξέλιξη, που οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεταμόσχευση ή θάνατο.

### *Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων*

**Ηπατικά ένζυμα:** Αυξήσεις της AST και της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών (ULN) παρατηρήθηκαν σε 3 % από τους 1.008 ασθενείς που έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη (5 -8 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας στη μελέτη 006). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν σχήματα ελέγχου (5 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Αυξήσεις της GGT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN παρατηρήθηκαν στο 4 % του συνόλου των ασθενών που έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη και στο 1,5-2 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου (7 % των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη και 3 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Μεμονωμένες αυξήσεις της GGT σε ασθενείς που ελάμβαναν εφαιβιρένζη μπορεί να οφείλονται σε επαγωγή ενζύμου. Στη μελέτη μακράς διάρκειας (006), 1 % των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας διέκοψε λόγω ηπατικών ή διαταραχών του χοληφόρου συστήματος.

**Αμυλάση:** έχουν παρατηρηθεί, σε μία υποομάδα κλινικής μελέτης με 1.008 ασθενείς, ασυμπτωματικές αυξήσεις στα επίπεδα της αμυλάσης του ορού μεγαλύτερες από 1,5 φορές από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού στο 10 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη και 6 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα ελέγχου. Η κλινική σημασία των ασυμπτωματικών αυξήσεων της αμυλάσης του ορού, είναι άγνωστη.

### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων ασθενών. Εξάνθημα έχει αναφερθεί πολύ συχνότερα στα παιδιά (σε μία κλινική μελέτη που περιλαμβάνει 57 παιδιά που έλαβαν εφαιβιρένζη κατά το διάστημα 48 εβδομάδων, είχε αναφερθεί εξάνθημα σε 46 %) και ήταν πολύ συχνότερα μεγαλύτερου βαθμού από ότι σε ενήλικες (αναφέρθηκε σοβαρό εξάνθημα σε 5,3 % των παιδιών). Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιισταμινικά στα παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Αν και είναι δύσκολο να αναφερθούν συμπτώματα του νευρικού συστήματος από μικρά παιδιά, φαίνεται να είναι λιγότερο συχνά στα παιδιά και ήταν γενικά ήπια. Στη μελέτη με 57 παιδιά, 3,5 % των ασθενών παρουσίασαν συμπτώματα του νευρικού συστήματος μέτριας έντασης, κατά κύριο λόγο ζάλη. Κανένα παιδί δεν παρουσίασε σοβαρά συμπτώματα ή έπρεπε να διακόψει τη θεραπεία λόγω συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος.

## Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι και από ηπατίτιδα Β ή C*

Από στοιχεία της μακράς διάρκειας μελέτης 006, 137 ασθενείς που έλαβαν σχήματα με εφραβιρένζη (μέση διάρκεια θεραπείας, 68 εβδομάδες) και 84 που έλαβαν σχήμα ελέγχου (διάμεση διάρκεια θεραπείας, 56 εβδομάδες) ήταν οροθετικοί για ηπατίτιδα Β (θετικοί στο αντιγόνο επιφάνειας) και/ή για την C (θετικοί για τα αντισώματα της ηπατίτιδας C). Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς της μελέτης 006, αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 13 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και στο 7 % στις ομάδες ελέγχου και αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 20 % και 7 % αντιστοίχως. Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς, 3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και 2 % στην ομάδα ελέγχου διέκοψαν εξαιτίας ηπατικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.4).

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι πήραν τυχαίως 600 mg δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με εφραβιρένζη πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην προσπάθεια απομάκρυνσης της εφραβιρένζης που δεν έχει απορροφηθεί. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφραβιρένζη. Καθώς η εφραβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η κάθαρση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντικές ποσότητες αυτής από το αίμα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χορήγηση. Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Κωδικός ATC: J05A G03

### Μηχανισμός δράσης

Η εφραβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφραβιρένζη είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-2 ή τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ή  $\delta$ ).

### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η επίδραση της εφραβιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια ανοικτού σχεδιασμού, θετικά ελεγχόμενη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής μονής αλληλουχίας, 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη QT σε έναν πληθυσμό 58 υγιών ατόμων με υψηλό ποσοστό έκφρασης πολυμορφισμών CYP2B6. Η μέση  $C_{max}$  της εφραβιρένζης σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες, ήταν 2,25 φορές μεγαλύτερη από τη μέση  $C_{max}$  που παρατηρήθηκε σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*1/\*1. Παρατηρήθηκε θετική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης εφραβιρένζης και της παράτασης του διαστήματος QTc. Με βάση τη

σχέση συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του διαστήματος QTc και η ανώτερη τιμή του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης της είναι 8,7 ms και 11,3 ms σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αντιική δράση

Η συγκέντρωση της αδέσμευτης εφραβιρένζης που απαιτείται για 90 έως 95 % αναστολή του φυσιολογικού τύπου ή των εργαστηριακά ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη και κλινικά απομονωμένων στελεχών *in vitro* κυμαίνονταν από 0,46 έως 6,8 nM σε σειρές λεμφοβλαστοειδών κυττάρων, περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος (PBMCs) και σε καλλιέργειες μακροφάγων/μονοκυττάρων.

### Ανθεκτικότητα

Η ισχύς της εφραβιρένζης σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ικών παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 48, 108, 179, 181 ή 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) ή έναντι παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεύση ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε έναντι ικών στελεχών φυσιολογικού τύπου. Οι απλές υποκαταστάσεις οι οποίες οδήγησαν στη μεγαλύτερη αντοχή στην εφραβιρένζη, σε κυτταρική καλλιέργεια, αντιστοιχούν σε αλλαγή μίας λευκίνης-προς-ισολευκίνη στη θέση 100 (L100I, αντίσταση 17 έως 22 φορές) και μία λυσίνη προς-ασπαραγίνη στη θέση 103 (K103N, αντίσταση 18 έως 33 φορές). Μεγαλύτερη από 100 φορές απώλεια ευαισθησίας παρατηρήθηκε έναντι παραλλαγών του HIV που εκφράζουν την K103N επιπλέον άλλων υποκαταστάσεων αμινοξέων στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT).

Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία σημαντική απότομη αύξηση στο ικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με ινδιναβίρη ή ζιδοβουδίνη + λαμιβουδίνη. Η μετάλλαξη αυτή παρατηρήθηκε στο 90 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και είχαν ιολογική αποτυχία. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Το σχήμα των υποκαταστάσεων αμινοξέων στην RT σχετιζόμενων με αντίσταση στην εφραβιρένζη ήταν ανεξάρτητο από τα άλλα αντιικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με εφραβιρένζη.

### Διασταυρούμενη αντοχή

Το προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφραβιρένζη, στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη, σε κυτταρική καλλιέργεια έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις αναστολείς NNRTI. Δύο από τα τρία κλινικά απομονωμένα στελέχη με αντίσταση στη δελαβιρδίνη που εξετάστηκαν είχαν διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη και περιείχαν την υποκατάσταση K103N. Ένα τρίτο απομονωμένο στέλεχος το οποίο έφερε μία υποκατάσταση στη θέση 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) δεν είχε διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη.

Ιικά απομονωμένα στελέχη από περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα στο αίμα (PBMCs) ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της εφραβιρένζης και τα οποία παρουσίασαν στοιχεία αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής (απότομη αύξηση του ικού φορτίου), εκτιμήθηκαν ως προς την ευαισθησία σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Δεκατρία απομονωμένα στελέχη που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ανθεκτικά στην εφραβιρένζη ήταν επίσης ανθεκτικά και στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη. Πέντε από αυτά τα απομονωμένα στελέχη με αντοχή σε NNRTI βρέθηκαν να έχουν K103N ή υποκατάσταση από βαλίνη-προς-ισολευκίνη στη θέση 108 (V108I) στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT). Τρία από τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν και στα οποία σημειώθηκε αποτυχία της θεραπείας με εφραβιρένζη βρέθηκε σε κυτταρική καλλιέργεια ότι παρέμειναν ευαίσθητα στην εφραβιρένζη καθώς επίσης ευαίσθητα και στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη.

Η πιθανότητα διασταυρούμενης ανοχής μεταξύ της εφαιβιρένζης και των ΑΠ είναι χαμηλή, λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται. Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντίσταση ανάμεσα στην εφαιβιρένζη και στα NRTI είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμευσης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η εφαιβιρένζη δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων  $< 50$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  ή σε ασθενείς που έχουν προηγούμενα λάβει ΑΠ ή NNRTI. Είναι περιορισμένη η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν διδανασίνη ή ζαλσιταβίνη.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες (006 και ACTG 364) διάρκειας περίπου ενός έτους με εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με NRTIs ή/και ΑΠ, κατέδειξαν μείωση του ιικού φορτίου κάτω από τα όρια ποσοτικής μέτρησης της ανάλυσης και αύξησαν τα CD4 λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI. Η μελέτη 020 έδειξε παρόμοια δράση στους ασθενείς με λοίμωξη στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων. Σε αυτές τις μελέτες η δόση της εφαιβιρένζης ήταν 600 mg μία φορά την ημέρα, η δόση της ινδιναβίρης ήταν 1.000 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε μαζί με εφαιβιρένζη και 800 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε χωρίς την εφαιβιρένζη. Η δόση της νελφίναβιρης ήταν 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι συνήθειες δόσεις των NRTI χορηγούμενων κάθε 12 ώρες χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη 006, μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκε εφαιβιρένζη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη ή εφαιβιρένζη + ινδιναβίρη με ινδιναβίρη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη σε 1.266 ασθενείς όπου απαιτείτο να μην είχαν λάβει προηγουμένως εφαιβιρένζη-, λαμβουδίνη-, NNRTI-, και PI- κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD4 ήταν 341 κύτταρα/ $\text{mm}^3$  και η μέση αρχική τιμή του επιπέδου HIV-RNA ήταν 60.250 αντίγραφα/ml. Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη 006 σε μία υποομάδα 614 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν τουλάχιστον για 48 εβδομάδες παρατίθενται στον πίνακα 3. Στην ανάλυση των ποσοστών ανταπόκρισης (οι μη ολοκληρώσαντες ισοδυναμούν με αποτυχία ανάλυσης [(NC = F)], ασθενείς που διέκοψαν τη μελέτη νωρίς για οποιοδήποτε λόγο ή ασθενείς στους οποίους παραλήφθηκε μία μέτρηση HIV-RNA, η οποία είχε προηγηθεί ή ήταν ακόλουθη της μέτρησης πάνω από το ποσοτικό όριο, θεωρήθηκαν με HIV-RNA πάνω από 50 ή πάνω από 400 αντίγραφα/ml για τα χρονικά σημεία που παραλήφθηκαν.

**Πίνακας 3: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 006**

	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος		Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (S.E.M.) <sup>γ</sup>
		< 400 αντίγραφα/ml	< 50 αντίγραφα/ml	
		1 (95 % C.I.) <sup>β</sup>	1 (95 % C.I.) <sup>β</sup>	
Θεραπευτικό σχήμα <sup>δ</sup>		48 εβδομάδες	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες
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, μη ολοκληρώσαντες=αποτυχία.

<sup>β</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>γ</sup> S.E.M., τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή.

<sup>δ</sup> EFV, εφραβιρένζη; ZDV, ζιδοβουδίνη, 3TC, λαμβουδίνη, IDV, ινδιναβίρη.

Τα αποτελέσματα μακράς διάρκειας της μελέτης 006 κατά τη διάρκεια των 168 εβδομάδων (160 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη της θεραπείας με EFV+IDV, 196 ασθενείς με EFV+ZDV+3TC και 127 ασθενείς με IDV+ZDV+3TC,αντιστοίχως), υποστηρίζουν διάρκεια στην ανταπόκριση από απόψεως αναλογιών των ασθενών με HIV-RNA < 400 αντίγραφα/ml, HIV-RNA< 50 αντίγραφα/ml και από απόψεως μέσης μεταβολής από τον αρχικό αριθμό των κυττάρων CD4.

Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας των μελετών ACTG 364 και 020, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στη μελέτη ACTG 364 εντάχθηκαν 196 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι με ΑΠ ή NNPTIs. Στη μελέτη 020 εντάχθηκαν 327 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι ΑΠ ή NNPTIs. Οι θεράποντες γιατροί μπορούσαν να αλλάξουν το NRTI σχήμα των ασθενών τους μετά την είσοδό τους στη μελέτη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία των NRTIs.

**Πίνακας 4: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες ACTG 364 και 020**

Αριθμός μελέτης/ Θεραπευτικά σχήματα <sup>β</sup>	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>α</sup> ) HIV-RNA πλάσματος				Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4	
		%	(95 % C.I. <sup>γ</sup> )	%	(95 % C.I.)	κύτταρα/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>δ</sup> )
Μελέτη ACTG 364 48 εβδομάδες		< 500 αντίγραφα/ml		< 50 αντίγραφα/ml			
EFV + NFV + NRTI s	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)
Μελέτη 020 24 εβδομάδες		< 400 αντίγραφα/ml		< 50 αντίγραφα/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>α</sup> NC = F, μη ολοκληρώσαντες=αποτυχία.

<sup>β</sup> EFV, εφραβιρένζη; ZDV, ζιδοβουδίνη,, 3TC, λαμβουδίνη,, IDV, ινδιναβίρη, NRTI, νουκλεοσιδικός αναστολέας ανάστροφης μεταγραφάσης (nucleoside reverse transcriptase inhibitor), NFV, νελφίναβιρη.

<sup>γ</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>δ</sup> S.E.M., τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή.

---, δεν μελετήθηκε.

**Παιδιατρικός πληθυσμός :** Η μελέτη ACTG 382 είναι μη ελεγχόμενη μελέτη η οποία συνεχίζεται και διεξάγεται σε 57 παιδιατρικούς ασθενείς (3 - 16 ετών) που έχουν ήδη εμπειρία με NRTI, με σκοπό να χαρακτηριστεί η φαρμακοκινητική, η αντιική δράση και η ασφάλεια της εφραβιρένζης σε συνδυασμό με νελφίναβιρη (20 - 30 mg/kg τρεις φορές την ημέρα) και ένα ή περισσότερα NRTI. Η αρχική δόση της εφραβιρένζης ήταν το ισοδύναμο μίας δόσης 600 mg (προσαρμοσμένη σύμφωνα με το υπολογισμένο σωματικό μέγεθος με βάση το βάρος). Τα ποσοστά ανταπόκρισης, βασισμένα στην ανάλυση NC = F του ποσοστού των ασθενών με HIV-RNA στο πλάσμα < 400 αντίγραφα/ml στις 48 εβδομάδες, ήταν 60 % (95 %, C.I. 47, 72) και 53 % (C.I. 40, 66) βασισμένα στο ποσοστό των ασθενών με HIV-RNA < 50 αντιγράφων/ml στο πλάσμα. Ο μέσος αριθμός των CD4 κυττάρων αυξήθηκε κατά 63 ± 34,5 κύτταρα / mm<sup>3</sup> από την αρχική τιμή. Η διατήρηση της ανταπόκρισης ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης στο πλάσμα 1,6 - 9,1 μM επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων από το στόμα από 100 mg έως 1.600 mg σε μη μολυσμένους εθελοντές. Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης AUC παρατηρήθηκαν για δόσεις έως 1.600 mg. Οι αυξήσεις ήταν λιγότερο από αναλογικές γεγονός που υπονοεί μειωμένη απορρόφηση σε υψηλότερες δόσεις. Ο χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3 - 5 ώρες) δεν μεταβλήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις και οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 6 - 7 ημέρες.



Σε προσβεβλημένους με HIV ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές συγκεντρώσεως  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  και AUC ήταν γραμμικές με ημερήσιες δόσεις 200 mg, 400 mg και 600 mg. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις  $C_{max}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $12,9 \mu\text{M} \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29 %) [μέσες συγκεντρώσεις  $\pm$  S.D. (% C.V.)], οι ελάχιστες συγκεντρώσεις  $C_{min}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57 %) και AUC ήταν  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ .(40 %).

### Επίδραση της τροφής

Η AUC και η  $C_{max}$  μίας εφάπαξ δόσης 600 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων εφαιβιρένζης σε μη μολυσμένους εθελοντές αυξήθηκε σε 28 % (90% CI: 22 – 33%) και 79 %, (90% CI: 58 – 102%) αντίστοιχα, όταν δόθηκε μαζί με γεύμα υψηλών λιπαρών σε σχέση με συνθήκες νηστείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου 99,5 - 99,75 %) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (n = 9), οι οποίοι έλαβαν 200 έως 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον ένα μήνα, οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυμαίνονταν από 0,26 έως 1,19 % (μέσος όρος 0,69 %) των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Αυτή η αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3 φορές μεγαλύτερη από το μη δεσμευμένο με πρωτεΐνες (ελεύθερο) κλάσμα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν δείξει ότι η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα P450 του κυτοχρώματος σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και ακολουθεί γλυκουρονιδίωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτό αναστέλλει στο P450 τα ισοένζυμα 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση του πλάσματος στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Οι κλινικές επιπλοκές αυτού του είδους συσχέτισης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, η πιθανότητα για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η εφαιβιρένζη έχει δειχθεί ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού τους που μπορεί να έχει κλινική σημασία σε ορισμένους ασθενείς. Σε μη προσβεβλημένους εθελοντές, πολλαπλές δόσεις των 200 - 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 - 42 % χαμηλότερη) και μικρότερο τελικό χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης (βλ. παρακάτω). Η εφαιβιρένζη έχει επίσης δειχθεί ότι επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) μειώνονται με την παρουσία της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, πίνακας 2).

Αν και τα *in vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο για αυξημένες όσο και για μειωμένες εκθέσεις στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχωρηγούνται *in vivo* με εφαιβιρένζη. Η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης δεν είναι σαφής.

## Αποβολή

Η εφαιβιρένζη έχει σχετικά μεγάλη τελική ημιζωή τουλάχιστον 52 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις και 40 - 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 - 34 % μίας ραδιοεπισημασμένης δόσης της εφαιβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1 % της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη εφαιβιρένζη.

## Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στον ένα ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ), δείχνοντας μία πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Μία μελέτη πολλαπλών δόσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Α), σε σύγκριση με μάρτυρες. Δεν υπήρξαν επαρκή δεδομένα ώστε να προσδιορισθεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

## Φύλο, φυλή, ηλικιωμένοι

Αν και περιορισμένα στοιχεία, αναφέρουν ότι γυναίκες καθώς και Ασιάτες ασθενείς και ασθενείς από τη Νήσο του Ειρηνικού (Pacific Island) μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαιβιρένζη, δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στην εφαιβιρένζη. Δεν έχουν γίνει μελέτες φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 49 παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το ισοδύναμο δόσης 600 mg εφαιβιρένζης (δόση προσαρμοσμένη από το υπολογισμένο μέγεθος σώματος βάσει του βάρους), το  $C_{max}$  σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 14,1 μΜ, το  $C_{min}$  σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 5,6 μΜ και η AUC ήταν 216 μΜ·h. Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή στους ενήλικες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η εφαιβιρένζη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε συμβατικές μεθόδους προσδιορισμού γονοτοξικότητας.

Η εφαιβιρένζη προκάλεσε εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από 20 έμβρυα-νεογέννητα πιθήκων cynomolgus, στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο και λυκόστομα σε ένα τρίτο. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που τους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη.

Παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ κυνομολόγων πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ υποχώρησε με τη διακοπή της δόσολογίας. Ίνωση των χοληφόρων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές υψηλότερες από αυτές στους ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε μελέτες καρκινογένεσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκά ποντίκια αλλά όχι στα αρσενικά ποντίκια. Ο μηχανισμός σχηματισμού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Οι μελέτες καρκινογένεσης στα αρσενικά ποντίκια και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές. Δεδομένου ότι το ενδεχόμενο καρκινογένεσης στους ανθρώπους δεν είναι γνωστό, τα στοιχεία αυτά δεικνύουν ότι το κλινικό όφελος της εφαιβιρένζης υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου καρκινογένεσης στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίων: Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Νάτριο λαουρυλοθεικό, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Μονοϋδρική λακτόζη, Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη: Υπρομελλόζη (E464), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 400, Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Καρναουβικός κηρός

#### STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίων: Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Νάτριο λαουρυλοθεικό, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Μονοϋδρική λακτόζη, Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη: Υπρομελλόζη (E464), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 400, Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Καρναουβικός κηρός

#### STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίων: Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Νάτριο λαουρυλοθεικό, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Μονοϋδρική λακτόζη, Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη: Υπρομελλόζη (E464), Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Πολυαιθυλενογλυκόλη 400, Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Καρναουβικός κηρός

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Για φιάλες: 3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με πάμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για παιδιά. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με πάμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για παιδιά. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με πάμα πολυπροπυλενίου ασφαλές για παιδιά. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 1999  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2014

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
PO BOX 581  
2003 PC Haarlem  
Ολλανδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 30 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει: εφαβιρένζη 30 mg.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει βενζοϊκό οξύ (E210) και βενζυλική αλκοόλη (E1519).  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

180 ml πόσιμο διάλυμα.  
Μία σύριγγα για πόσιμη χρήση μαζί με προσαρμοστή με πίεση στο λαιμό της φιάλης.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Χρησιμοποιήστε το πόσιμο διάλυμα μέσα σε έναν μήνα από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

STOCRIN 30 mg/ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 30 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει: εφαβιρένζη 30 mg.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει βενζοϊκό οξύ (E210) και βενζυλική αλκοόλη (E1519).  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

180 ml πόσιμο διάλυμα  
Μία σύριγγα για πόσιμη χρήση μαζί με προσαρμοστή με πίεση στο λαιμό της φιάλης.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Χρησιμοποιήστε το πόσιμο διάλυμα μέσα σε έναν μήνα από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 600 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

STOCRIN 600 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 600 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 50 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

STOCRIN 50 mg tablets

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 50 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 200 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/011

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

STOCRIN 200 mg tablets

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

STOCRIN 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 200 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/111/011

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Stocrin 30 mg/ml πόσιμο διάλυμα εφαβιρένζη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

- 1 Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin
- 3 Πώς να πάρετε το Stocrin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του

Το Stocrin, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα **αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV)** μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Stocrin επειδή έχετε HIV λοίμωξη. Όταν το Stocrin χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin

##### Μην πάρετε το Stocrin

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**
- **εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.**
- **εάν κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.**

- εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Stocrin»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδίλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **Υπερικό ή St.John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
  - **φλεκαϊνίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Stocrin μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το Stocrin να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Stocrin

- **Πρέπει να παίρνετε το Stocrin μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσετε να παίρνετε Stocrin επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε προφυλάξεις για να αποφύγετε τη μετάδοση της λοίμωξης σε άλλα άτομα μέσω σεξουαλικής επαφής ή μετάγγισης αίματος. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε Stocrin πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου**, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περιέργες σκέψεις (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

- **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί) ή εάν έχετε λάβει** αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  - **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε Stocrin** (βλ. παράγραφο 2, *Μην πάρετε το Stocrin*).
  - **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, προσέξτε για τα εξής:**
    - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
    - **σημεία σύγχυσης, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση και ψευδαισθήσεις (ψευδείς πεποιθήσεις) ή ψευδαισθήσεις (να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε).** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας.
    - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε Stocrin και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνετε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το Stocrin.

- **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.  
Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στον γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Stocrin δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 13 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Stocrin**

**Δεν πρέπει να πάρετε Stocrin με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το Stocrin, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Stocrin μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Stocrin ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη, ή φοσαμπρεναβίρη/σακουϊναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαραβιρόκη
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με Stocrin, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, σιμεπρεβίρη, sofosbuvir/velpatasvir, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Stocrin στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποσακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποσακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
  - ατοβακόνη/προγουανίλη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα του αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.

- **Μεθαδόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οποιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το Stocrin μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή τη δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν Stocrin ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με Stocrin προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πήκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
  - **Αντιβιοτικά,** συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stocrin και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Stocrin.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το Stocrin**, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαιβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Stocrin.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε Stocrin μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαιβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει Stocrin ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας εάν παίρνετε Stocrin.**

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Stocrin περιέχει εφαιβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

#### **Το Stocrin 30 mg/mL πόσιμο διάλυμα περιέχει βενζοϊκό οξύ**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1 mg βενζοϊκού οξέος (E210) ανά ml.

#### **Το Stocrin 30 mg/mL πόσιμο διάλυμα περιέχει βενζυλική αλκοόλη**

Το φάρμακο αυτό περιέχει βενζυλική αλκοόλη (E1519) έως 0,816 mg ανά ml.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

### **3. Πώς να πάρετε το Stocrin**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 24 ml μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του Stocrin μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλ. Άλλα φάρμακα και Stocrin).
- Το Stocrin πόσιμο διάλυμα μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

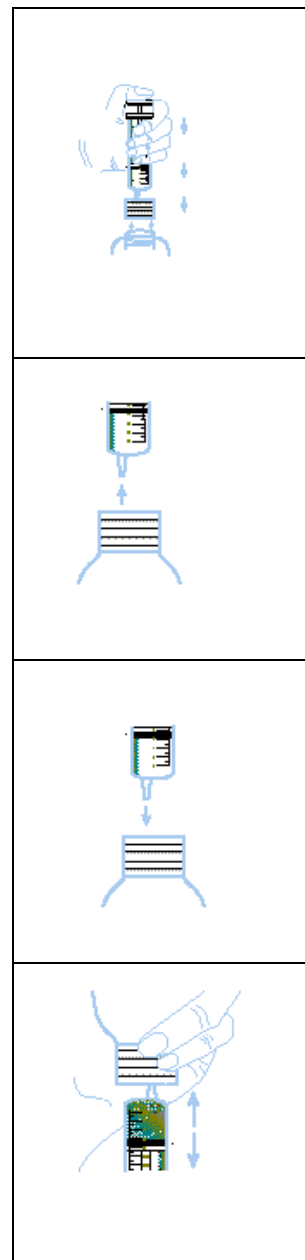
Η δόση του Stocrin πόσιμο διάλυμα σε mg δεν είναι ίδια με αυτή του Stocrin δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.



- Πρέπει να λαμβάνετε το Stocrin κάθε μέρα.
- Το Stocrin δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το Stocrin πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

*Η δόση του Stocrin πόσιμον διαλύματος πρέπει να μετράται με τη χρήση της πόσιμης σύριγγας που διατίθεται στο κουτί.*

- Κατά την πρώτη χρήση, ο προσαρμοστής της φιάλης τοποθετείται στον λαιμό της φιάλης. Για να γίνει αυτό αφαιρέστε το πώμα ασφαλείας και την ταινία ασφαλείας. Ο προσαρμοστής στη φιάλη, ο οποίος είναι ήδη στερεωμένος στο ακροφύσιο της σύριγγας, μπορεί να τοποθετηθεί στο λαιμό της φιάλης και να πιεστεί σταθερά προς τα κάτω.
- Ξεχωρίστε τη σύριγγα από τον προσαρμοστή. Ο προσαρμοστής θα πρέπει τώρα να έχει τοποθετηθεί καλά στο λαιμό ώστε το πώμα να μπορεί να επανατοποθετηθεί χωρίς αυτός να μετακινείται.
- Με τη φιάλη όρθια, τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στον προσαρμοστή της φιάλης.
- Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα με τη σύριγγα ακόμα τοποθετημένη. Κρατήστε τη φιάλη και τη σύριγγα σταθερά στο ένα χέρι και με το άλλο τραβήξτε πίσω ελαφρά το έμβολο μέχρι την ένδειξη της απαιτούμενης δόσης. Εάν εμφανισθούν φυσαλίδες στη σύριγγα, αναποδογυρίστε τη φιάλη και αργά πιέστε προς τα μέσα τη σύριγγα και πάλι προς τα έξω. Επαναλάβετε μέχρι να μην υπάρχουν φυσαλίδες στη σύριγγα.



- Για να μετρηθεί η δόση με ακρίβεια κρατήστε τη φιάλη ανάποδα και πιέστε το έμβολο προς τα μέσα μέχρι η κορυφή του μαύρου δακτυλίου (η πλευρά κοντά στο άκρο της σύριγγας) ταυτισθεί με τη δόση. Γυρίστε τη φιάλη στη σωστή θέση και αφαιρέστε τη σύριγγα. Σκουπίστε τον προσαρμοστή και επανατοποθετήστε το πώμα σφιχτά από πάνω.
- Πριν χορηγηθεί η δόση του πόσιμου διαλύματος σιγουρευτείτε ότι ο ασθενής βρίσκεται σε καθιστή ή όρθια στάση. Βάλτε το άκρο της σύριγγας μόλις μέσα στο στόμα, με κατεύθυνση το μάγουλο. Πιέστε το έμβολο αργά ώστε να υπάρχει χρόνος για την κατάποση του φαρμάκου. Γρήγορη διάχυση στο στόμα μπορεί να προκαλέσει πνιγμό.



Μετά τη χρήση, αφήστε τη σύριγγα να διαποτισθεί σε ζεστό σαπουνόνερο για τουλάχιστον ένα λεπτό. Τραβήξτε το ζεστό σαπουνόνερο μέσα στη σύριγγα μέχρι να γεμίσει και μετά αδειάστε την όλη. Επαναλάβετε τρεις φορές τουλάχιστον. Αφαιρέστε το έμβολο από το στέλεχος και επιμελώς καθαρίστε και τα δύο μέρη με ζεστό τρεχούμενο νερό. Εάν τα τμήματα της σύριγγας δεν είναι καθαρά, επαναλάβετε τις οδηγίες καθαρισμού. Αφήστε τα δύο τμήματα να στεγνώσουν καλά πριν από την επανασυναρμολόγηση. Μην βάζετε τη σύριγγα στο πλυντήριο πιάτων.

#### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

- Η δόση για παιδιά με βάρος 40 kg ή περισσότερο είναι 24 ml μία φορά την ημέρα.
- Η δόση για παιδιά με βάρος μικρότερο από 40 kg υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Βάρος σώματος kg	Stocrin πόσιμο διάλυμα (30 mg/ml)	
	Δόση (ml)	
	3 - < 5 ετών	5 ετών ή άνω
13 έως < 15	12	9
15 έως < 20	13	10
20 έως < 25	15	12
25 έως < 32,5	17	15
32,5 έως < 40	-	17
≥ 40	-	24

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Stocrin από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερο Stocrin συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Stocrin

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. **Αν όμως παραλείψετε μία δόση**, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Stocrin**

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Stocrin που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το Stocrin ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Stocrin σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με Stocrin. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν Stocrin.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά τη λήψη μίας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το Stocrin πριν από την κατάκλιση. Μερικοί ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Επιπλέον, ορισμένα συμπτώματα του νευρικού συστήματος (π.χ. σύγχυση, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση, και παραισθήσεις [ψευδείς πεποιθήσεις] ή παραισθήσεις [να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε]) ενδέχεται να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Stocrin.

Παρουσιάστηκε διάρροια σε παιδιά, που έλαβαν Stocrin πόσιμο διάλυμα και νελφίναβιρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

– δερματικό εξάνθημα

### **Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

### **Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, , σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson )
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος, ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

### **Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμάδες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφαβιρένζη.  
Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Η φιάλη του Stocrin πόσιμου διαλύματος πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε έναν μήνα από το πρώτο άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Stocrin

- Κάθε ml Stocrin πόσιμου διαλύματος περιέχει 30 mg της δραστικής ουσίας εφραβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, βενζοϊκό οξύ (E210) και βελτιωτικό γεύσης φράουλας/μέντας [περιέχει βενζυλική αλκοόλη (E1519) και προπυλενογλυκόλη (E1520)].

### Εμφάνιση του Stocrin και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Stocrin 30 mg/ml πόσιμο διάλυμα διατίθεται σε φιάλες των 180 ml. Μία σύριγγα για πόσιμη χρήση μαζί με προσαρμοστή με πίεση στο λαιμό της φιάλης περιλαμβάνονται μέσα στο κουτί.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **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

**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

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 235153153)  
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 52929 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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Stocrin 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαβιρένζη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin
3. Πώς να πάρετε το Stocrin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του

Το Stocrin, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα **αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV)** μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Stocrin επειδή έχετε HIV λοίμωξη. Όταν το Stocrin λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin

##### Μην πάρετε το Stocrin

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**
- **εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.**
- **εάν κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.**



- εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Stocrin»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδίλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **Υπερικό ή St.John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
  - **φλεκαινίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Stocrin μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το Stocrin να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Stocrin

- **Πρέπει να παίρνετε το Stocrin μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσατε να παίρνετε Stocrin επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε προφυλάξεις για να αποφύγετε τη μετάδοση της λοίμωξης σε άλλα άτομα μέσω σεξουαλικής επαφής ή μετάγγισης αίματος. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε Stocrin πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου**, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περιέργες σκέψεις (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

- **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  - **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε Stocrin** (βλ. παράγραφο 2, *Μην πάρετε το Stocrin*).
  - **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, προσέξτε για τα εξής:**
    - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
    - **σημεία σύγχυσης, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση και ψευδαισθήσεις (ψευδείς πεποιθήσεις) ή ψευδαισθήσεις (να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε).** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας.
    - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε Stocrin και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνετε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το Stocrin.
    - **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

- **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στον γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Stocrin δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 13 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Stocrin**

**Δεν πρέπει να πάρετε Stocrin με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το Stocrin, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St. John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Stocrin μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Stocrin ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη/σακουϊναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαραβιρόκη
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με Stocrin, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφραβιρένζη, τη δραστική ουσία του Stocrin.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, σιμεπρεβίρη, sofosbuvir/velpatasvir, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Stocrin στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποσακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποσακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
  - ατοβακόνη/προγουανίλη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα του αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οποιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.

- **Ανοσοκατασταλτικά** όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά**, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon): πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το Stocrin μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή τη δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν Stocrin ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με Stocrin προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πήκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
  - **Αντιβιοτικά**, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

#### **Το Stocrin με τροφή και ποτό**

Η λήψη του Stocrin με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρεϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε Stocrin.

#### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stocrin και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Stocrin.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το Stocrin,** θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαιβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Stocrin.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε Stocrin μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαιβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει Stocrin ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας εάν παίρνετε Stocrin.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Stocrin περιέχει εφραβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεσθε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

#### **Το Stocrin περιέχει λακτόζη σε κάθε ημερήσια δόση των 600 mg**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα άτομα με αυτές τις παθήσεις μπορεί να λάβουν Stocrin πόσιμο διάλυμα, το οποίο δεν περιέχει λακτόζη.

#### **Το Stocrin περιέχει νάτριο σε κάθε δόση των 600-mg**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 600-mg, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Stocrin**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του Stocrin μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλ. Άλλα φάρμακα και Stocrin).
- Το Stocrin είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Stocrin να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το δισκίο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το Stocrin κάθε μέρα.
- Το Stocrin δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το Stocrin πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

- Η δόση για παιδιά με βάρος 40 kg ή περισσότερο είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση για παιδιά με βάρος μικρότερο από 40 kg υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

<b>Βάρος σώματος kg</b>	<b>Stocrin Δόση (mg) *</b>
13 έως < 15	200
15 έως < 20	250
20 έως < 25	300
25 έως < 32,5	350
32,5 έως < 40	400

\*Είναι διαθέσιμα Stocrin 50 mg, 200 mg και 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Stocrin από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο Stocrin συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Stocrin**

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. **Αν όμως παραλείψετε μία δόση**, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Stocrin**

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Stocrin που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το Stocrin ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Stocrin σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με Stocrin. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν Stocrin.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά τη λήψη μίας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το Stocrin πριν από την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Επιπλέον, ορισμένα συμπτώματα του νευρικού συστήματος (π.χ. σύγχυση, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση, και παραισθήσεις [ψευδείς πεποιθήσεις] ή παραισθήσεις [να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε]) ενδέχεται να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Stocrin.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

#### **Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

#### **Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

#### **Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος, ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα



### **Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμώνες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφαιβιρένζη.  
Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Stocrin**

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Stocrin περιέχει 600 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του δισκίου είναι: νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο.
- Η επικάλυψη περιέχει: υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171) πολυαιθυλενογλυκόλη 400, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και καρναουβικό κηρό.

### **Εμφάνιση του Stocrin και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Stocrin των 600 mg διατίθενται σε φιάλες των 30 δισκίων.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)775700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Stocrin 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαβιρένζη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε οποιοσδήποτε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin
3. Πώς να πάρετε το Stocrin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του

Το Stocrin, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV) μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Stocrin επειδή έχετε HIV λοίμωξη. Όταν το Stocrin χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin

##### Μην πάρετε το Stocrin

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.

- εάν κάποιος μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Stocrin»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτροπυλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **Υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
  - **φλεκαινίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Stocrin μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το Stocrin να δρα κατάλληλα.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Stocrin

- **Πρέπει να παίρνετε το Stocrin μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσατε να παίρνετε Stocrin επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε προφυλάξεις για να αποφύγετε τη μετάδοση της λοίμωξης σε άλλα άτομα μέσω σεξουαλικής επαφής ή μετάγγισης αίματος. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.

- Για όσο διάστημα λαμβάνετε Stocrin πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου**, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περιέργες σκέψεις (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  - **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε Stocrin** (βλ. παράγραφο 2, *Μην πάρετε το Stocrin*).
  - **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **σημεία σύγχυσης, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση και ψευδαισθήσεις (ψευδείς πεποιθήσεις) ή ψευδαισθήσεις (να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε).** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε Stocrin και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνατε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το Stocrin.

- **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.  
Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στον γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Stocrin δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 13 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ'αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Stocrin**

**Δεν πρέπει να πάρετε Stocrin με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το Stocrin, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Stocrin μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Stocrin ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουΐναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη/σακουΐναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαραβιρόκη
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με Stocrin, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, σιμεπρεβίρη, sofosbuvir/velpatasvir, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Stocrin στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποσακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποσακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
  - ατοβακόνη/προγουανίλη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα του αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οποιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.



- Βουπροπιόνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλιταζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το Stocrin μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή τη δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν Stocrin ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με Stocrin προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
  - **Αντιβιοτικά,** συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

#### **Το Stocrin με τροφή και ποτό**

Η λήψη του Stocrin με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρεϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε Stocrin.

#### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stocrin και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Stocrin.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το Stocrin,** θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαιβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Stocrin.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε Stocrin μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφραβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει Stocrin ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας εάν παίρνετε Stocrin.**

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Stocrin περιέχει εφραβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

#### **Το Stocrin περιέχει λακτόζη σε κάθε ημερήσια δόση των 600 mg**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα άτομα με αυτές τις παθήσεις μπορεί να λάβουν Stocrin πόσιμο διάλυμα, το οποίο δεν περιέχει λακτόζη.

#### **Το Stocrin περιέχει νάτριο σε κάθε δόση των 600-mg**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 600-mg, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Stocrin**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του Stocrin μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλ. Άλλα φάρμακα και Stocrin).
- Το Stocrin είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Stocrin να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το δισκίο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το Stocrin κάθε μέρα.
- Το Stocrin δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το Stocrin πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

- Η δόση για παιδιά με βάρος 40 kg ή περισσότερο είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση για παιδιά με βάρος μικρότερο από 40 kg υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Βάρος σώματος kg	Stocrin Δόση (mg) *
13 έως < 15	200
15 έως < 20	250
20 έως < 25	300
25 έως < 32,5	350
32,5 έως < 40	400

\*Είναι διαθέσιμα Stocrin 50 mg, 200 mg και 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Stocrin από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερο Stocrin συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Stocrin

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. **Αν όμως παραλείψετε μία δόση**, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Stocrin

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Stocrin που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το Stocrin ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Stocrin σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με Stocrin. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά

σε ενήλικες που έπαιρναν Stocrin.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά τη λήψη μίας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το Stocrin πριν από την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Επιπλέον, ορισμένα συμπτώματα του νευρικού συστήματος (π.χ. σύγχυση, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση, και παραισθήσεις [ψευδείς πεποιθήσεις] ή παραισθήσεις [να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε]) ενδέχεται να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Stocrin.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος, ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

### **Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμάδες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφαιβιρένζη.  
Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Stocrin**

- Κάθε Stocrin επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του δισκίου είναι: νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,νάτριο λαουρυλοθειϊκό, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο.
- Η επικάλυψη περιέχει: υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172), καρναουβικό κηρό.

### **Εμφάνιση του Stocrin και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Stocrin επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg διατίθεται σε φιάλες των 30 δισκίων.

## Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

### Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### 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**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Stocrin 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαβιρένζη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε οποιεσδήποτε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin
3. Πώς να πάρετε το Stocrin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Stocrin και ποια είναι η χρήση του

Το Stocrin, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία εφαιβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV) μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Stocrin επειδή έχετε HIV λοίμωξη. Όταν το Stocrin χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stocrin

##### Μην πάρετε το Stocrin

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εφαιβιρένζη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.



- εάν κάποιος μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Stocrin»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτροπυλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **Υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
  - **φλεκαινίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Stocrin μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το Stocrin να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Stocrin

- **Πρέπει να παίρνετε το Stocrin μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσατε να παίρνετε Stocrin επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε προφυλάξεις για να αποφύγετε τη μετάδοση της λοίμωξης σε άλλα άτομα μέσω σεξουαλικής επαφής ή μετάγγισης αίματος. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.

- Για όσο διάστημα λαμβάνετε Stocrin πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου**, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περιέργες σκέψεις (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  - **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε Stocrin** (βλ. παράγραφο 2, *Μην πάρετε το Stocrin*).
  - **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσατε να παίρνετε Stocrin, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **σημεία σύγχυσης, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση και ψευδαισθήσεις (ψευδείς πεποιθήσεις) ή ψευδαισθήσεις (να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε).** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε Stocrin και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνατε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το Stocrin.

- **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.  
Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στον γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Stocrin δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 13 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Stocrin**

**Δεν πρέπει να πάρετε Stocrin με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το Stocrin, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Stocrin μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Stocrin ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη, ή φοσαμπρεναβίρη/σακουϊναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαραβιρόκη
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με Stocrin, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, σιμεπρεβίρη, sofosbuvir/velpatasvir, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του Stocrin.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Stocrin στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποσακοναζόλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποσακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
  - ατοβακόνη/προγουανίλη: Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα του αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το Stocrin. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Stocrin μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οποιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.

- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλιταζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε Stocrin, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το Stocrin μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή τη δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν Stocrin ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με Stocrin προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
  - **Αντιβιοτικά,** συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

### **Το Stocrin με τροφή και ποτό**

Η λήψη του Stocrin με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρεϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε Stocrin.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stocrin και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Stocrin.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το Stocrin,** θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαιβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Stocrin.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε Stocrin μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφραβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει Stocrin ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας εάν παίρνετε Stocrin.**

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Stocrin περιέχει εφραβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

#### **Το Stocrin περιέχει λακτόζη σε κάθε ημερήσια δόση των 600 mg**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα άτομα με αυτές τις παθήσεις μπορεί να λάβουν Stocrin πόσιμο διάλυμα, το οποίο δεν περιέχει λακτόζη.

#### **Το Stocrin περιέχει νάτριο σε κάθε δόση των 600-mg**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 600-mg, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Stocrin**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του Stocrin μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλ. Άλλα φάρμακα και Stocrin).
- Το Stocrin είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Stocrin να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το δισκίο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το Stocrin κάθε μέρα.
- Το Stocrin δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το Stocrin πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

- Η δόση για παιδιά με βάρος 40 kg ή περισσότερο είναι 600 mg μία φορά την ημέρα
- Η δόση για παιδιά με βάρος μικρότερο από 40 kg υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Βάρος σώματος kg	STOCRIN Δόση (mg) *
13 έως < 15	200
15 έως < 20	250
20 έως < 25	300
25 έως < 32,5	350
32,5 έως < 40	400

\*Είναι διαθέσιμα Stocrin 50 mg, 200 mg και 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Stocrin από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερο Stocrin συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Stocrin

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. **Αν όμως παραλείψετε μία δόση**, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Stocrin

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Stocrin που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το Stocrin ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το Stocrin σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με Stocrin. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν Stocrin.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά τη λήψη μίας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το Stocrin πριν από την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Επιπλέον, ορισμένα συμπτώματα του νευρικού συστήματος (π.χ. σύγχυση, αργές σκέψεις και σωματική κίνηση, και παραισθήσεις [ψευδείς πεποιθήσεις] ή παραισθήσεις [να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που άλλοι δεν βλέπουν ή δεν ακούνε]) ενδέχεται να εμφανιστούν μήνες έως χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Stocrin. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Stocrin.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος



- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
  - επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
  - ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
  - τρόμος (τρέμουλο)
  - έξαψη
- Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*
- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

#### **Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμάδες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφαβιρένζη.  
Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Stocrin**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Stocrin**

- Κάθε Stocrin επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg της δραστικής ουσίας εφαβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του δισκίου είναι: νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νάτριο λαουρυλοθειϊκό, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο.
- Η επικάλυψη περιέχει: υπομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και καρναουβικό κηρό.

## **Εμφάνιση του Stocrin και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Stocrin επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg διατίθεται σε φιάλες των 90 δισκίων.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

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

### **Παρασκευαστής:**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **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**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.