

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 30 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 30 mg efavirenza.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 1 mg benzoatne kiseline (E210).

Jedan ml sadrži do 0,816 mg benzilnog alkohola (E1519).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bezbojna do žućkasta bistra tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

STOCRIN oralna otopina je indicirana u kombiniranom antivirusnom liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 godine i starije zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1), koji ne mogu gutati filmom obložene tablete.

STOCRIN nije adekvatno ispitan u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću odnosno u bolesnika s < 50 CD4 stanica/mm³, ili u onih u kojih nije uspjelo liječenje protokolima s inhibitorom proteaze (IP). Iako nije dokazana križna rezistencija između efavirenza i inhibitora proteaze, zasad nema dovoljno podataka o djelotvornosti naknadne primjene kombinirane terapije temeljene na inhibitorima proteaze nakon neuspjeha terapije u koju je bio uključen STOCRIN.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamičkih podataka vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Efavirenz se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz oralna otopina može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Radi lakšeg podnošenja nuspojava živčanog sustava, preporučuje se uzimanje lijeka prije spavanja u prva dva do četiri tjedna liječenja te u bolesnika koji i nakon toga imaju navedene simptome (vidjeti dio 4.8).

Odrasli

Preporučena doza efavirenza u kombinaciji s nukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), s inhibitorom proteaze ili bez nje (vidjeti dio 4.5), jest 24 ml peroralno, jedanput na dan.

Prilagodba doze

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza mora se sniziti za 50%, tj. na dozu od 300 mg jedanput na dan. Nakon prestanka liječenja vorikonazolom ponovno treba uvesti početnu dozu efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti povećanje doze efavirenza na 800 mg na dan (vidjeti dio 4.5).

Djeca i adolescenti (3 do 17 godina)

Preporučena doza efavirenz oralne otopine u kombinaciji s inhibitorom proteaze i/ili NRTI-ma za bolesnike u dobi između 3 i 17 godina prikazane su u Tablici 1. Efavirenz filmom obložene tablete smiju se davati samo djeci koja sigurno mogu progutati tablete.

Tablica 1

Doza za djecu koju treba primjenjivati jedanput na dan

| Tjelesna težina kg | Efavirenz oralna otopina (30 mg/ml) Doza (ml) | |
|-----------------------|--|---|
| | Djeca 3 - < 5 godina | Odrasli i djeca u dobi od 5 godina i starija |
| 13 do < 15 | 12 | 9 |
| 15 do < 20 | 13 | 10 |
| 20 do < 25 | 15 | 12 |
| 25 do < 32,5 | 17 | 15 |
| 32,5 do < 40 | - | 17 |
| ≥ 40 | - | 24 |

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika sa zatajenjem bubrega. No s obzirom da se manje od 1% efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagom bolešću jetre mogu se liječiti uobičajenim preporučenim dozama efavirenza. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost efavirenza u djece mlađe od 3 godine i u djece tjelesne težine manje od 13 kg nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom niti ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer kompeticija efavirenza za CYP3A4 može uzrokovati inhibiciju metabolizma i

stvoriti mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava [npr. srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije] (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer njihova istodobna primjena može sniziti koncentraciju efavirenza u plazmi i smanjiti njegove kliničke učinke (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji imaju:

- iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu u obiteljskoj anamnezi, ili bilo koje drugo kliničko stanje za koje je poznato da uzrokuje produljenje QTc intervala.
- simptomatske srčane aritmije u anamnezi ili klinički značajnu bradikardiju ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenjem ejekcijske frakcije lijeve klijetke.
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezemiju

Bolesnici koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (proaritmici).

Navedeni lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III,
- neuroleptike, antidepressive,
- pojedine antibiotike koji uključuju neke lijekove sljedećih skupina: makrolide, fluorokinolone te antimikotike koji sadrže imidazol i triazol,
- pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno djelovanje (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- pojedine antimalarike,
- metadon.

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanog značajnog sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi (vidjeti dio 4.5). Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom te se očekuje da će ta indukcija dovesti do gubitka virološkog odgovora elbasvira/grazoprevira.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Efavirenz se ne smije primjenjivati kao jedini lijek u liječenju HIV-a niti ga se smije kao jedinog dodavati neučinkovitom protokolu liječenja. Monoterapijska primjena efavirenza brzo dovodi do nastanka rezistentnog soja virusa. Pri izboru novih antiretrovirusnih lijekova za kombiniranu primjenu s efavirenzom mora se razmotriti mogućnost razvoja virusne križne rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s tabletama koje sadrže fiksnu kombinaciju efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila, osim ako nije potrebno zbog prilagodbe doze (na primjer, s rifampicinom).

Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom značajno može smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjenje terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena ekstrakata *Ginkga bilobe* se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Prilikom propisivanja lijekova istodobno s efavirenzom, liječnici moraju proučiti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Ako se prekine primjena jednog od antiretrovirusnih lijekova u kombiniranoj terapiji zbog sumnje na nepodnošenje, mora se ozbiljno razmotriti istodobni prekid liječenja svim antiretrovirusnim

lijekovima. Antiretrovirusni lijekovi se moraju ponovno početi uzimati u isto vrijeme po povlačenju simptoma intolerancije. Ne preporučuje se intermitentna monoterapija niti sekvencijalno ponovno uvođenje antiretrovirusnih lijekova zbog povećane mogućnosti selekcije rezistentnog virusa.

Osip

U kliničkim ispitivanjima efavirenza prijavljen je blag do umjeren osip, koji se obično povlačio u nastavku liječenja. Primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida može poboljšati podnošljivost lijeka i ubrzati nestajanje osipa. Jak osip praćen nastajanjem mjehurića, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijama prijavljen je u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Liječenje efavirenzom mora se prekinuti u bolesnika u kojih se razvio jak osip s mjehurićima, deskvamacijom, zahvaćanjem sluznice ili vrućicom. Prekine li se liječenje efavirenzom, mora se razmotriti i prekid liječenja drugim antiretrovirusnim lijekovima kako bi se izbjegao razvoj rezistentnih virusa (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno (vidjeti dio 4.8). Efavirenz se ne preporučuje bolesnicima koji su imali po život opasnu kožnu reakciju (npr. Stevens-Johnsonov sindrom) tijekom uzimanja nekog drugog NNRTI-ja.

Psihijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su psihijatrijske nuspojave. Čini se da u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi postoji povećan rizik od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. To se posebno odnosi na tešku depresiju, koja se češće javljala u bolesnika s depresijom u anamnezi. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teške depresije, samoubojstva, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike se mora savjetovati da se u slučaju pojave simptoma poput teške depresije, psihoze ili suicidalnih misli odmah obrate svom liječniku kako bi se procijenila mogućnost povezanosti simptoma s primjenom efavirenza te ustanovilo nadmašuju li rizici nastavka liječenja njenu korist, ako se povezanost potvrdi (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

Simptomi poput omaglice, nesаницe, somnolencije, poremećene koncentracije i neuobičajenih snova, ali i drugi simptomi, često su prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan (vidjeti dio 4.8). Simptomi živčanog sustava obično se počinju javljati prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestaju nakon 2 do 4 tjedna. Ako se ovi česti simptomi pojave, bolesnike se mora informirati da će se njihovo stanje vjerojatno poboljšati s nastavkom liječenja i da njihova pojava nije predznak kasnijeg nastupa nekih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Kasna neurotoksičnost, uključujući ataksiju i encefalopatiju (poremećena svijest, konfuzija, psihomotoričko usporavanje, psihoza, delirij), može se javiti mjesecima i godinama nakon početka terapije efavirenzom. Neki događaji kasne neurotoksičnosti javili su se u bolesnika s CYP2B6 genetskim polimorfizmima, koji su povezani s povišenim razinama efavirenza usprkos primjeni standardne doze lijeka STOCRIN. Bolesnici sa znakovima i simptomima ozbiljnih neuroloških štetnih događaja moraju se odmah evaluirati kako bi se procijenila mogućnost povezanosti tih događaja s uporabom efavirenza te opravdanost prekida primjene lijeka STOCRIN.

Napadaji

U bolesnika koji su uzimali efavirenz zabilježene su konvulzije, uglavnom u onih s poznatom anamnezom napadaja. Bolesnicima koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno razgrađuju u jetri, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital, potrebno je periodički kontrolirati koncentracije u plazmi. U ispitivanju interakcije lijekova istodobna primjena karbamazepina s

efavirenzom snizila je koncentraciju karbamazepina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Nužan je oprez u svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Jetreni događaji

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je nekoliko slučajeva zatajenja jetre u bolesnika koji nisu imali postojeću bolest jetre niti druge prepoznatljive čimbenike rizika (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji nemaju postojeće poremećaje funkcije jetre ili druge čimbenike rizika mora se razmotriti praćenje jetrenih enzima.

Produljenje QTc intervala

Opazeno je produljenje QTc intervala uz primjenu efavirenza (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Razmotrite primjenu alternativne terapije umjesto istodobne primjene efavirenza s lijekom za koji je poznato da postoji rizik od *torsade de pointes* ili u bolesnika s povećanim rizikom od *torsade de pointes*.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u trenutku uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija uzrokovana uzročnikom *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznatim kao *Pneumocystis carinii*). Svaki simptom upale mora se procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li tupu bol i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri pokretima.

Posebne populacije

Bolest jetre

Efavirenz je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2) i ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre jer nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se moglo zaključiti je li potrebna prilagodba doze. Budući da se efavirenz značajno metabolizira posredstvom citokroma P450 te zbog ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s kroničnom bolešću jetre, potreban je oprez pri primjeni efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Te bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma

živčanog sustava. Laboratorijske pretrage moraju se provesti u periodičkim intervalima radi procjene njihove bolesti jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost i djelotvornost efavirenza nisu utvrđene u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima funkcije jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od razvoja teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U bolesnika s već oštećenom funkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja pojavljuju se učestaliji poremećaji funkcije jetre te ih se stoga mora nadzirati sukladno uobičajenoj praksi. Primijete li se znakovi pogoršanja bolesti jetre ili su vrijednosti serumskih transaminaza trajno povišene više od 5 puta iznad gornje granice normale, treba procijeniti korist nastavka liječenja efavirenzom u odnosu na mogući rizik značajnog toksičnog oštećenja jetre. U tih se bolesnika mora razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji imaju hepatotoksičan učinak preporučuje se i praćenje jetrenih enzima. U slučaju istodobne antivirusne terapije za liječenje hepatitisa B ili C treba proučiti i relevantne informacije za te lijekove.

Zatajenje bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika s bubrežnim zatajenjem. S obzirom da se manje od 1% doze efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.2). Budući da nema iskustva s primjenom u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, preporučuje se strogi nadzor bolesnika u toj populaciji.

Stariji bolesnici

Klinička ispitivanja nisu provedena na dovoljnom broju starijih bolesnika da bi se moglo utvrditi razlikuje li se njihov odgovor na liječenje od onoga u mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Efavirenz nije ispitivan u djece mlađe od 3 godine niti u djece čija je tjelesna težina manja od 13 kg. Postoje dokazi koji upućuju na to da farmakokinetika efavirenza može biti promijenjena u vrlo male djece. Zbog toga se oralna otopina efavirenza ne smije davati djeci mlađoj od 3 godine.

Osip je prijavljen u 26 od 57 djece (46%) liječene efavirenzom tijekom 48 tjedana, a u troje djece se pojavio jak osip. Može se razmotriti profilaktička primjena odgovarajućih antihistaminika prije početka liječenja djece efavirenzom.

Benzilni alkohol (E1519)

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efavirenz je *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Koncentracije u plazmi onih tvari koje su supstrati tih enzima mogu se smanjiti pri istodobnoj primjeni s efavirenzom. *In vitro*, efavirenz je također inhibitor CYP3A4. Stoga teoretski, efavirenz u početku može povećati izloženost supstratima CYP3A4 pa je potreban oprez sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa (vidjeti dio 4.3). Efavirenz može inducirati CYP2C19 i CYP2C9. Međutim, *in vitro* je uočena i inhibicija te neto učinak istodobne primjene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (vidjeti dio 5.2).

Izloženost efavirenzom može se povećati kada se primjenjuje s lijekovima (npr. ritonaviro) ili hranom (npr. sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Tvari ili biljni pripravci (npr. ekstrakti *Ginkga bilobe* i gospine trave) koji induciraju te enzime mogu povisiti smanjene koncentracije efavirenza u plazmi. Istodobna primjena s gospinom travom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena s ekstraktima *Ginkga bilobe* (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji produljuju QT interval

Kontraindicirana je istodobna primjena efavirenza s lijekovima (mogu uzrokovati produljenje QTc intervala i *torsade de pointes*) kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepresivi, pojedini antibiotici koji uključuju neke lijekove sljedećih skupina: makrolide, fluorokinolone; antimikotike koji sadrže imidazol i triazol, pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno djelovanje (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, pojedine antimalarike i metadon (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Efavirenz se ne smije primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ni ergot alkaloidima (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovog metabolizma može uzrokovati ozbiljne i po život opasne štetne događaje (vidjeti dio 4.3).

Efavirenz se ne smije primjenjivati istodobno s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanog značajnog sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanih indukcijom enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina, za koje se očekuje da će dovesti do gubitka virološkog odgovora elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Gospina trava (*Hypericum perforatum*)

Istodobna primjena efavirenza i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana. Koncentracija efavirenza u plazmi može se smanjiti zbog istodobne primjene gospine trave zato što gospina trava izaziva indukciju enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora prestati s njezinom primjenom te provjeriti koncentraciju virusa i po mogućnosti koncentraciju efavirenza. Nakon prestanka uzimanja gospine trave koncentracija efavirenza može se povećati pa će biti potrebno prilagoditi njegovu dozu. Inducirajući učinak gospine trave može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka primjene (vidjeti dio 4.3).

Ostale interakcije

Interakcije između efavirenza i inhibitora proteaze, drugih antiretrovirusnih lijekova osim inhibitora proteaze te drugih lijekova koji nisu antiretrovirusni lijekovi popisane su u Tablici 2 (povećanje je označeno kao "↑", smanjenje kao "↓", bez promjene kao "↔", a jedanput svakih 8 ili 12 sati kao "svakih 8h" ili "svakih 12h"). Ako su dostupni, podaci o intervalima pouzdanosti od 90% ili 95% navedeni su u zagradama. Ispitivanja su provedena u zdravih ispitanika, osim ako nije drugačije navedeno.

Tablica 2: Interakcije između efavirenta i drugih lijekova u odraslih

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirentom |
|--|---|---|
| ANTIINFektivni | | |
| HIV antivirusni lijekovi | | |
| Inhibitori proteaze (IP) | | |
| atazanavir/ritonavir/efavirent (400 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu) | atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51) | Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta s atazanavirom/ritonavirovom. Ako je potrebno primjenjivati atazanavir istodobno s NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze atazanavira na 400 mg i ritonavira na 200 mg, u kombinaciji s efavirentom, pod pomnim kliničkim nadzorom. |
| atazanavir/ritonavir/efavirent (400 mg jedanput na dan /200 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu) | atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) * u usporedbi s kombinacijom atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan navečer, bez efavirenta. Ovo sniženje C _{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** na temelju povijesne usporedbe | |
| darunavir/ritonavir/efavirent (300 mg dvaput na dan*/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) * niža doza od preporučene, očekuju se isti nalazi i kod preporučene doze | darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirent: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4) | Primjena efavirenta u kombinaciji s darunavirom/ritonavirovom u dozi od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C _{min} darunavira. Ako se efavirent primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavirovom, treba primijeniti dozu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Ova kombinacija mora se primjenjivati uz oprez. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| fosamprenavir/ritonavir/efavirent (700 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| fosamprenavir/nelfinavir/efavirent | Interakcija nije ispitivana. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. |
| fosamprenavir/sakvinavir/efavirent | Interakcija nije ispitivana. | Ne preporučuje se jer se za oba IP-a očekuje značajno smanjena izloženost. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|--|
| indinavir/efavirenz (800 mg svakih 8h/200 mg jedanput na dan) | indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru opaženo je kad se indinavir 1000 mg svakih 8h primjenjivao s efavirenzom 600 mg na dan. (indukcija CYP3A4) efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Kad se odabire protokol koji uključuje i efavirenz i indinavir potrebno je uzeti u obzir opsežnost opaženih farmakokinetičkih interakcija budući da nije utvrđen klinički značaj sniženih koncentracija indinavira. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza kad se daje s indinavirom ili indinavirom/ritonavirovom. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. Geometrijska srednja vrijednost C _{min} indinavira (0,33 mg/l) kad se davao s ritonavirovom i efavirenzom bila je viša od povijesne srednje vrijednosti C _{min} (0,15 mg/l) kad se indinavir davao sam u dozi od 800 mg svakih 8h. U bolesnika s HIV-1 infekcijom (n=6), farmakokinetika indinavira i efavirenza općenito je bila usporediva s onom u nezaraženih dobrovoljaca. | |
| lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/efavirenz lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz (400/100 mg dvaput na dan/ 600 mg jedanput na dan) (500/125 mg dvaput na dan/ 600 mg jedanput na dan) | Znatno snižena izloženost lopinaviru. Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40% Koncentracije lopinavira: slično kao kod primjene lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan bez efavirenza | Uz efavirenz mora se razmotriti povećanje doze lopinavir/ritonavir mekih kapsula ili oralne otopine za 33% (4 kapsule/~6,5 ml dvaput na dan umjesto 3 kapsule/5 ml dvaput na dan). Potreban je oprez, jer ovako prilagođena doza može biti nedovoljna za neke bolesnike. Dozu lopinavir/ritonavir tableta mora se povisiti na 500/125 mg dvaput na dan kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom u dozi od 600 mg jedanput na dan. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| nelfinavir/efavirenz (750 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan) | nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Ova se kombinacija općenito dobro podnosi. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|--|--|
| ritonavir/efavirenz (500 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | ritonavir: jutarnji AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) večernji AUC: ↔ jutarnji C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) večernji C _{max} : ↔ jutarnji C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) ^b večernji C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) ^b (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog izoenzimima CYP-a) Kad se efavirenz davao s ritonavirovom u dozi od 500 mg ili 600 mg dvaput na dan, ta se kombinacija nije dobro podnosila (na primjer, javile su se omaglica, mučnina, parestezija i povišene vrijednosti jetrenih enzima). Nije dostupno dovoljno podataka o podnošljivosti efavirenza s niskom dozom ritonavira (100 mg jedanput ili dvaput na dan). | Kad se efavirenz primjenjuje s niskom dozom ritonavira, mora se uzeti u obzir mogućnost povećane incidencije štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije. |
| sakvinavir/ritonavir/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za doziranje. Vidjeti i navode za ritonavir, gore u tablici. Ne preporučuje se primjena efavirenza u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze. |
| Antagonist CCR5 | | |
| maravirok/efavirenz (100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak. | Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadrži maravirok. |
| Inhibitori integraze | | |
| raltegravir/efavirenz (400 mg u jednokratnoj dozi/ -) | raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcija UGT1A1) | Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|--|
| NRTI i NNRTI | | |
| NRTI/efavirenz | Specifična ispitivanja interakcija između efavirensa i NRTI-ja nisu provedena osim za lamivudin, zidovudin i tenofoviridizoproksil. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se NRTI ne metaboliziraju istim putem kao efavirenz pa nije vjerojatno da bi došlo do kompeticije za iste metaboličke enzime i putove eliminacije. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka. |
| NNRTI/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Kako se primjena dva NNRTI-ja nije pokazala korisnom u smislu djelotvornosti i sigurnosti, istodobna primjena efavirensa i drugog NNRTI-ja se ne preporučuje. |
| Hepatitis C antivirusni lijekovi | | |
| boceprevir/efavirenz (800 mg triput na dan/600 mg jedanput na dan) | boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcija CYP3A - utjecaj na boceprevir) *0-8 sati Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 25% | Najniže koncentracije boceprevira u plazmi bile su smanjene kada se primjenjivao s efavirenzom. Klinički ishod ovog opaženog smanjenja najnižih koncentracija boceprevira u plazmi nije direktno procijenjen. |
| telaprevir/efavirenz (1125 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan) | telaprevir (u odnosu na 750 mg svakih 8h) AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcija CYP3A efavirenzom) | Ako se efavirenz i telaprevir primjenjuju istodobno, telaprevir u dozi od 1125 mg treba primijeniti svakih 8 sati. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|--|--|
| simeprevir/efavirenz (150 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan) | simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤25% (indukcija CYP3A4 enzima) | Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom rezultirala je značajnim smanjenjem koncentracija simeprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka simeprevira. Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom se ne preporučuje. |
| elbasvir/grazoprevir | elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87% | Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka STOCRIN s elbasvirom/grazoprevirom (vidjeti dio 4.3) jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora elbasvira/grazoprevira. Ovaj se gubitak događa zbog značajnog sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanog indukcijom CYP3A4 ili P-gp-a (za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir). |
| Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir | sofosbuvir: C _{max} ↑38% velpatasvir: AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% očekivano: ↓ voksilaprevir | Utvrđeno je da istodobna primjena efavirenza/emtricitabina/ tenofoviridizoproksila sa sofosbuvirirom/velpatasvirom značajno snižava koncentracije velpatasvira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka velpatasvira. Iako nije ispitano, slično se sniženje očekuje na izloženost voksilapreviru. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka STOCRIN sa sofosbuvirirom/velpatasvirom ili sofosbuvirirom/velpatasvirom/voksilaprevirom (za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir). |
| glekaprevir/pibrentasvir | ↓glekaprevir ↓pibrentasvir | Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjen terapijski učinak. Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom se ne preporučuje. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova glekaprevir/pibrentasvir. |
| Antibiotici | | |
| azitromicin/efavirenz (600 mg jednokratna doza/400 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|--|
| klaritromicin/efavirenz (500 mg svakih 12h/400 mg jedanput na dan) | klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Osip se pojavio u 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin. | Klinički značaj opaženih promjena koncentracije klaritromicina u plazmi nije poznat. Može se razmotriti primjena alternative klaritromicinu (npr. azitromicin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| drugi makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu. |
| Antimikobakterijski lijekovi | | |
| rifabutin/efavirenz (300 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4) | Dnevnu dozu rifabutina mora se povećati za 50% kad se primjenjuje s efavirenzom. Treba razmotriti udvostručenje doze rifabutina u protokolima u kojima se rifabutin primjenjuje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s efavirenzom. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2). |
| rifampicin/efavirenz (600 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6) | Kod istodobne primjene rifampicina u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, povećanje dnevne doze efavirenza na 800 mg može pružiti sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu rifampicina, uključujući i dozu od 600 mg. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|--|
| Antifungalni lijekovi | | |
| itakonazol/efavirenz (200 mg svakih 12h/600 mg jedanput na dan) | itakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (snižena koncentracija itakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke promjene. | Budući da se ne može dati preporuka za dozu itakonazola, mora se razmotriti primjena drugog antifungalnog lijeka. |
| posakonazol/efavirenz --/400 mg jedanput na dan | posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G) | Istodobna primjena posakonazola i efavirenza mora se izbjegavati, osim ako je korist za bolesnika veća od rizika. |
| vorikonazol/efavirenz (200 mg dvaput na dan/400 mg jedanput na dan) vorikonazol/efavirenz (400 mg dvaput na dan/300 mg jedanput na dan) | vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53)* efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29)** C _{max} : ↔** *u usporedbi s 200 mg dvaput na dan bez efavirenza ** u usporedbi s 600 mg jedanput na dan bez vorikonazola (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) | Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg dvaput na dan, dok se doza efavirenza mora sniziti za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada liječenje vorikonazolom završi, mora se ponovno dati početna doza efavirenza. |
| flukonazol/efavirenz (200 mg jedanput na dan/400 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |
| ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici | Interakcija nije ispitivana. | Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| Antimalarici | | |
| artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 doza od po 4 tablete, tijekom 3 dana/600 mg jedanput na dan) | artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% dihidroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4) | Kod istodobne primjene efavirenza i artemeter/lumefantrin tableta potreban je oprez jer snižene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu rezultirati smanjenom antimalarijskom djelotvornošću. |
| atovakon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan) | atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔ | Istodobnu primjenu atovakona/progvanilklorida s efavirenzom treba izbjegavati. |
| ANTACIDI | | |
| aluminijev hidroksid-magnezijev hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 ml u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi) famotidin/efavirenz (40 mg u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi) | Antacidi koji sadrže aluminijev/magnezijev hidroksid kao ni famotidin nisu mijenjali apsorpciju efavirenza. | Ne očekuje se da bi istodobna primjena efavirenza s lijekovima koji mijenjaju pH želuca utjecala na apsorpciju efavirenza. |
| ANKSIOLITICI | | |
| lorazepam/efavirenz (2 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan) | lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka. |
| ANTIKOAGULANSI | | |
| varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Efavirenz može povisiti ili sniziti plazmatske koncentracije i učinke varfarina ili acenokumarola. | Može biti potrebno prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|---|
| ANTIKONVULZIVI | | |
| karbamazepin/efavirenz (400 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (sniženje koncentracije karbamazepina: indukcija CYP3A4; sniženje koncentracije efavirena: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) U stanju dinamičke ravnoteže AUC, C _{max} i C _{min} aktivnog metabolita karbamazepin epoksida ostali su neizmijenjeni. Istodobna primjena viših doza efavirena ili karbamazepina nije ispitivana. | Ne može se dati preporuka za dozu. Mora se razmotriti primjena drugog antikonvulziva. Periodički se mora kontrolirati koncentracija karbamazepina u plazmi. |
| fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati izoenzima CYP450 | Interakcija nije ispitivana. Postoji mogućnost sniženja ili povišenja plazmatske koncentracije fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati izoenzima CYP450 kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom. | Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat izoenzima CYP450 mora se periodički kontrolirati koncentracija antikonvulziva. |
| valproična kiselina/efavirenz (250 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirena. Ograničeni podaci pokazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline. | Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena. Bolesnike se mora nadzirati radi kontrole napadaja. |
| vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se vigabatrin i gabapentin izlučuju isključivo nepromijenjeni mokraćom i nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i putove eliminacije s efavirenzom. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog od ovih lijekova. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| ANTIDEPRESIVI | | |
| Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) | | |
| sertralin/efavirenz (50 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4) | Pri povišenju doze sertralina treba se voditi kliničkim odgovorom. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| paroksetin/efavirenz (20 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |
| fluoksetin/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Kako fluoksetin ima sličan metabolički profil paroksetinu, tj. jak inhibitorni učinak na CYP2D6, može se očekivati sličan izostanak interakcija za fluoksetin. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |
| Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina | | |
| bupropion/efavirenz [150 mg u jednokratnoj dozi (s odgođenim oslobađanjem)/600 mg jedanput na dan] | bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6) | Dozu bupropiona treba povećavati u skladu s kliničkim odgovorom, ali se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| ANTIISTAMINICI | | |
| cetirizin/efavirenz (10 mg jednokratna doza/600 mg jedanput na dan) | cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|--|
| KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI | | |
| Blokatori kalcijevih kanala | | |
| diltiazem/efavirenz (240 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodezmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povišenje vrijednosti farmakokinetičkih parametara efavirenza ne smatra se klinički značajnim. | Pri prilagodbi doze diltiazema treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin | Interakcija nije ispitivana. Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s blokatorom kalcijevih kanala koji se razgrađuje putem enzima CYP3A4, postoji mogućnost sniženja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala. | Pri prilagodbi doze blokatora kalcijevih kanala treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala). |
| HIPOLIPEMICI | | |
| Inhibitori HMG Co-A reduktaze | | |
| atorvastatin/efavirenz (10 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26) | Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu atorvastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| pravastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12) | Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|--|
| simvastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ni C _{max} efavirenza | Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu simvastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| rosuvastatin/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje neizmijenjen putem stolice pa se stoga ne očekuje interakcija s efavirenzom. | Nije potrebno prilagođivati dozu ni jednog lijeka. |
| HORMONSKI KONTRACEPTIVI | | |
| peroralni: etinilestradiol + norgestimat / efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Nije poznat klinički značaj ovih učinaka. | Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6). |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|---|
| injekcija: depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (DMPA u jednokratnoj dozi od 150 mg i.m.) | U tromjesečnom ispitivanju interakcije lijekova nisu ustanovljene značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala efavirenz i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slične su rezultate dobili i drugi ispitivači, premda su razine MPA u plazmi u drugom ispitivanju bile varijabilnije. U oba su ispitivanja razine progesterona u plazmi za ispitanike koji su primali efavirenz i DMPA ostale niske, sukladno supresiji ovulacije. | Zbog ograničenosti dostupnih podataka, uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6). |
| implantat: etonogestrel/efavirenz | Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno je prijavljen izostanak kontraceptivnog učinka etonogestrela u bolesnika koji su uzimali efavirenz. | Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6). |
| IMUNOSUPRESIVI | | |
| imunosupresivi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu. | Može biti potrebno prilagođavati dozu imunosupresiva. Kad se uvodi ili prekida liječenje efavirenzom, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije). |
| OPIOIDI | | |
| metadon/efavirenz (stabilna doza održavanja, 35-100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U ispitivanju intravenskih ovisnika zaraženih HIV-om istodobna primjena efavirena i metadona dovela je do sniženja koncentracije metadona u plazmi i znakova ustezanja od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22% kako bi se ublažili simptomi ustezanja. | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s efavirenzom zbog rizika od pojave produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.3). |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| buprenorfin/nalokson/efavirenz | buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Usprkos smanjenoj izloženosti buprenorfinu, ni jedan bolesnik nije imao simptome ustezanja. Pri istodobnoj primjeni možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina ili efavirenta. |

^a 90% interval pouzdanosti, osim ako nije drugačije navedeno.

^b 95% interval pouzdanosti.

Druge interakcije: efavirenz se ne veže za kanabinoidne receptore. Kod primjene nekih probirnih testova prijavljeni su lažno pozitivni rezultati na kanabinoide u mokraći u nezaraženih ispitanika i ispitanika zaraženih HIV-om koji su primali efavirenz. U takvim slučajevima preporučuje se potvrdni test sa specifičnijim metodama poput plinske kromatografije/masene spektrometrije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Uvijek treba primjenjivati mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (kao što su oralni i drugi hormonski kontraceptivi, vidjeti dio 4.5). Zbog dugog poluvijeka efavirenta, preporučuje se primjena odgovarajućih kontracepcijskih metoda tijekom 12 tjedana nakon prestanka uzimanja efavirenta.

Trudnoća

Efavirenz se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice ne zahtijeva takvo liječenje. Prije početka liječenja efavirenzom žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću (vidjeti dio 5.3).

Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirenzom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenta, emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirenta nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirenzu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirotik (engl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju ishoda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirenzom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirenta te onima u kontrolnoj skupini HIV negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije ploda opažene su i kod ženki majmuna koje su primale efavirenz (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Efavirenz se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učinku efavirenta na novorođenčad/dojenčad. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja efavirentom. Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni u kojem slučaju ne doje svoju djecu kako bi izbjegle prenošenje HIV-a.

Plodnost

Učinak efavirenta na plodnost mužjaka i ženki štakora ispitivan je samo pri dozama kojima se postiže sistemska izloženost lijeku jednaka ili manja od sistemske izloženosti u ljudi koji su primali preporučene doze efavirenta. U tim ispitivanjima efavirenz nije poremetio parenje ni plodnost mužjaka i ženki štakora (doze do 100 mg/kg/dvput na dan) i nije utjecao na spermu niti potomke liječenih mužjaka štakora (doze do 200 mg/dvput na dan). Nije bilo utjecaja na sposobnost razmnožavanja potomaka ženki štakora koje su dobivale efavirenz.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Efavirenz može uzrokovati omaglicu, smetnje koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da, ako se u njih pojave navedeni simptomi, moraju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Efavirenz je ispitan na više od 9000 bolesnika. U podskupini od 1008 odraslih bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan u kombinaciji s inhibitorima proteaze i/ili NRTI-ma najčešće prijavljene nuspojave koje su bile najmanje umjereno teške i prijavljene u najmanje 5% bolesnika bile su: osip (11,6%), omaglica (8,5%), mučnina (8,0%), glavobolja (5,7%) i umor (5,5%). Najizraženije nuspojave povezane s primjenom efavirenta su osip i simptomi živčanog sustava (vidjeti dio 4.4). Simptomi živčanog sustava obično se javljaju ubrzo nakon započinjanja liječenja i uglavnom nestanu nakon prva 2-4 tjedna. U bolesnika liječenih efavirentom prijavljene su teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multififormnog eritema, psihijatrijske nuspojave, uključujući tešku depresiju, samoubojstvo i psihotično ponašanje te napadaji.

Dugoročan sigurnosni profil protokola koji uključuje i primjenu efavirenta ispitan je u kontroliranom ispitivanju (006) u kojemu su bolesnici primali efavirenz + zidovudin + lamivudin (n=412, medijan trajanja 180 tjedana), efavirenz + indinavir (n=415, medijan trajanja 102 tjedna) ili indinavir + zidovudin + lamivudin (n=401, medijan trajanja 76 tjedana). Dugotrajna primjena efavirenta u ovom ispitivanju nije bila povezana s novim sigurnosnim pitanjima.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene umjerene ili teže nuspojave kod kojih je ustanovljena barem moguća povezanost s protokolom (prema ocjeni ispitivača), a koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima s efavirentom u preporučenim dozama u kombiniranoj terapiji (n=1008). Također su navedene nuspojave (otisnute kurzivom) zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s antiretrovirusnim protokolima koji uključuju efavirenz. Učestalost nuspojava definirana je sljedećim izrazima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| | |
|--|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| manje često | preosjetljivost |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| često | hipertrigliceridemija* |
| manje često | hiperkolesterolemija* |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| često | neuobičajeni snovi, anksioznost, depresija, nesanica * |
| manje često | emocionalna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> [‡] , pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, katatonija* |
| rijetko | <i>deluzije</i> ^{‡‡} , <i>neuroza</i> ^{‡‡} , <i>počinjeno samoubojstvo</i> ^{‡‡*} |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| često | <i>poremećaji cerebelarne koordinacije i ravnoteže</i> [‡] , poremećaj pažnje (3,6%), omaglica (8,5%), glavobolja (5,7%), somnolencija (2,0%)* |
| manje često | agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije, konvulzije, poremećeno razmišljanje, <i>tremor</i> [‡] |
| nepoznato | <i>encefalopatija</i> |
| Poremećaji oka | |
| manje često | zamagljen vid |
| Poremećaji uha i labirinta | |
| manje često | <i>tinitus</i> [‡] , vrtoglavica |
| Krvožilni poremećaji | |
| manje često | <i>crvenilo praćeno osjećajem vrućine</i> [‡] |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| često | bolovi u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje |
| manje često | pankreatitis |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| često | povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)*, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT)*, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)* |
| manje često | akutni hepatitis |
| rijetko | <i>zatajenje jetre</i> ^{‡‡*} |

| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
|--|--|
| vrlo često | osip (11,6%)* |
| često | pruritus |
| manje često | multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom* |
| rijetko | <i>fotoalergijski dermatitis</i> ‡ |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | |
| manje često | ginekomastija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| često | umor |

*,‡,‡‡ Vidjeti dio *Opis odabranih nuspojava* za detaljnije informacije

Opis odabranih nuspojava

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

‡Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, no učestalost je određena na temelju podataka iz 16 kliničkih ispitivanja (n=3969).

‡‡Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu prijavljene kao nuspojave povezane s lijekom u bolesnika liječenih efavirenzom u 16 kliničkih ispitivanja. Kategorija učestalosti "rijetko" određena je prema smjernicama za sažetak opisa svojstava lijeka (A Guideline on Summary of Product Characteristics, SmPC; rev. 2. rujna 2009.) na temelju procjene gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za 0 događaja, uzimajući u obzir broj ispitanika liječenih efavirenzom u tim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

Osip

U kliničkim je ispitivanjima 26% bolesnika liječenih efavirenzom u dozi od 600 mg imalo kožni osip, u odnosu na 17% onih u kontrolnim skupinama. Smatra se da je u 18% bolesnika osip bio povezan s primjenom efavirenta. Jak osip pojavio se u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom, a 1,7% bolesnika prekinulo je liječenje zbog osipa. Incidencija multififormnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%.

Osipi se obično javljaju u prva dva tjedna od početka liječenja efavirenzom u obliku blagih do umjerenih makulopapuloznih kožnih erupcija. U većine bolesnika osip se s nastavkom liječenja efavirenzom povlači unutar mjesec dana. Moguće je ponovno započeti liječenje efavirenzom u bolesnika koji su ga zbog osipa prekinuli. Kod ponovnog uvođenja efavirenta preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Iskustvo s primjenom efavirenta u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno. Prijavljene stope rekurentnog osipa nakon prelaska s liječenja nevirapinom na liječenje efavirenzom, prvenstveno na temelju podataka iz retrospektivnih kohortnih ispitivanja iz objavljene literature, kreću se od 13 do 18%, što je usporedivo sa stopama opaženim u bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Psihijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su ozbiljne psihijatrijske nuspojave. U kontroliranim ispitivanjima učestalost specifičnih ozbiljnih psihijatrijskih događaja bila je sljedeća:

| | protokol s efavirenzom (n=1008) | kontrolni protokol (n=635) |
|---|------------------------------------|-------------------------------|
| - teška depresija | 1,6% | 0,6% |
| - suicidalne misli | 0,6% | 0,3% |
| - pokušaji samoubojstva bez smrtnog ishoda | 0,4% | 0% |
| - agresivno ponašanje | 0,4% | 0,3% |
| - paranoidne reakcije | 0,4% | 0,3% |
| - manične reakcije | 0,1% | 0% |

Čini se da bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje imaju veći rizik za razvoj ovih ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava, čija se učestalost u njih kreće od 0,3% za manične reakcije do 2,0% za tešku depresiju i suicidalne misli. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi samoubojstava sa smrtnim ishodom, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije.

Simptomi živčanog sustava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima često su prijavljene sljedeće nuspojave (ali ne samo one): omaglica, nesаница, somnolencija, smanjena koncentracija i neuobičajeni snovi. Simptomi živčanog sustava umjerenog do jakog intenziteta zabilježeni su u 19% bolesnika koji su primali efavirenz (teški 2%), u odnosu na 9% bolesnika u kontrolnoj skupini (teški 1%). U kliničkim je ispitivanjima 2% bolesnika liječenih efavirenzom prekinulo terapiju zbog ovih simptoma.

Simptomi živčanog sustava obično se javljaju već prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestanu nakon prva 2 do 4 tjedna. U ispitivanju nezaraženih dobrovoljaca tipični simptomi živčanog sustava javljali su se s medijanom vremena pojave od 1 sat nakon uzimanja lijeka i s medijanom trajanja od 3 sata. Uzima li se efavirenz istodobno s hranom, mogući su učestaliji simptomi živčanog sustava, vjerojatno zbog povišene koncentracije lijeka u plazmi (vidjeti dio 5.2). Uzimanje lijeka prije spavanja može poboljšati podnošljivost ovih simptoma te se može preporučiti u prvim tjednima liječenja, kao i za bolesnike u kojih se simptomi ne povlače (vidjeti dio 4.2). Smanjenje doze ili dijeljenje dnevne doze na više doza nije se pokazalo korisnim.

Analiza podataka iz dugoročnog ispitivanja pokazala je da je nakon 24 tjedna liječenja incidencija novonastalih simptoma živčanog sustava u bolesnika koji su primali efavirenz bila uglavnom slična onoj u kontrolnoj skupini.

Ataksija i encefalopatija povezane s visokim razinama efavirenta, a koje se javljaju mjesecima i godinama nakon početka terapije efavirenzom, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje jetre

U nekoliko izvješća o zatajenju jetre nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve bolesnika bez prethodne bolesti jetre i drugih prepoznatljivih čimbenika rizika, opisan je i fulminantni tijek, koji je u nekim slučajevima napredovao do transplantacije ili smrti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a s teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno u bolesnika s opće poznatim rizičnim čimbenicima, uznapredovalom HIV bolešću ili kod dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promijenjeni laboratorijski nalazi

Jetreni enzimi: povišene vrijednosti AST-a i ALT-a više od pet puta iznad gornje granice normale (GGN) opažene su u 3% od 1008 bolesnika liječenih efavirenzom u dozi od 600 mg (5-8% nakon dugotrajnog liječenja u ispitivanju 006). Slični porasti opaženi su u bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (5% nakon dugotrajnog liječenja). Porast vrijednosti GGT-a više od pet puta iznad gornje granice normale zabilježen je u 4% svih bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg i u 1,5-2% bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (nakon dugotrajnog liječenja u 7% ispitanika koji su primali efavirenz i u 3% ispitanika u kontrolnom protokolu). Izolirani porasti GGT-a u bolesnika liječenih efavirenzom mogu biti odraz indukcije enzima. U dugotrajnom ispitivanju (006) 1% bolesnika iz svake ispitivane skupine prekinulo je liječenje zbog poremećaja u funkciji jetre ili žuči.

Amilaza: u podskupini od 1008 bolesnika u kliničkom ispitivanju opaženo je asimptomatsko povišenje vrijednosti amilaze u serumu više od 1,5 puta iznad gornje granice normale u 10% bolesnika liječenih efavirenzom i u 6% bolesnika u kontrolnom protokolu. Nije poznata klinička važnost asimptomatskog porasta amilaze u serumu.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u djece bile su uglavnom slične onima u odraslih bolesnika. Osip je u djece prijavljen češće nego u odraslih (u kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 57-ero djece koja su 48 tjedana primala efavirenz osip je zabilježen u njih 46%) i češće je bio intenzivniji nego u odraslih (jak osip prijavljen je u 5,3% djece). Može se razmotriti profilaksa odgovarajućim antihistaminicima prije početka liječenja djece efavirenzom. Iako je manjoj djeci teško prijavljivati simptome živčanog sustava, čini se da su oni u djece rjeđi i općenito blaži. U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo 57-ero djece u njih 3,5% pojavili su se simptomi živčanog sustava umjerenog intenziteta, pretežno omaglica. Nijedno dijete nije imalo teške simptome niti je moralo prekinuti liječenje zbog simptoma živčanog sustava. Proljev je nastupio u 6 od 19 djece (32%) u dobi od 3 do 8 godina koji su uzimali efavirenz oralnu otopinu u kombinaciji s nelfinavirom (u dozi od 20-30 mg/kg triput na dan) i još jednim NRTI-jem.

Ostale posebne populacije

Jetreni enzimi u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B ili C

Prema podacima dugoročnog ispitivanja iz ispitivanja 006, 137 bolesnika na protokolu koji je uključivao efavirenz (medijan trajanja terapije 68 tjedana) i 84 bolesnika na kontrolnom protokolu (medijan trajanja 56 tjedana) bilo je seropozitivno na probiru na hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili hepatitis C (pozitivno protutijelo na hepatitis C). Među koinficiranim bolesnicima u ispitivanju 006 porast AST-a više od pet puta iznad GGN zabilježen je u 13% bolesnika koji su primali efavirenz i u 7% u kontrolnoj skupini, a porast ALT-a više od pet puta iznad GGN zabilježen je u 20% bolesnika na efavirenz i u 7% bolesnika u kontrolnoj skupini. Među koinficiranim bolesnicima, 3% onih liječenih efavirenzom i 2% onih iz kontrolne skupine prekinulo je liječenje zbog poremećaja funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Pojedini bolesnici koji su slučajno uzeli dozu od 600 mg dvaput na dan prijavili su pojačanje simptoma živčanog sustava. Jedan je bolesnik imao nevoljne mišićne kontrakcije.

Liječenje predoziranja efavirenzom mora obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog statusa bolesnika. Kako bi se olakšalo uklanjanje neapsorbiranog efavirena može se primijeniti aktivni ugljen. Nema specifičnog antidota za predoziranje efavirenzom. Budući da se efavirenz u velikoj mjeri veže za proteine plazme, mala je vjerojatnost da bi se dijalizom uklonile značajne količine lijeka iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. ATK oznaka: J05A G03

Mehanizam djelovanja

Efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1 virusa. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1, bez značajne inhibicije reverzne transkriptaze HIV 2 i staničnih DNK polimeraza (α , β , γ ili δ).

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirena na QTc interval bio je procijenjen u otvorenom, pozitivnom i placebo kontroliranom ukriženom ispitivanju 3 vrste liječenja u 3 razdoblja s jednim fiksnim slijedom u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Srednja vrijednost C_{max} efavirena u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana bio je 2,25 puta veći od srednje vrijednosti C_{max} opažene u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirena i produljenja QTc intervala. Na temelju odnosa koncentracije i QTc intervala, srednja vrijednost produljenja QTc intervala i gornja granica raspona pouzdanosti od 90% iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6*6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

Antivirusna aktivnost

Slobodne koncentracije efavirena potrebne za 90 do 95%-tnu inhibiciju divljih tipova ili laboratorijskih i kliničkih izolata rezistentnih na zidovudin *in vitro* kretale su se između 0,46 i 6,8 nM u limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi i u kulturama makrofaga/monocita.

Rezistencija

U staničnim kulturama potentnost efavirena protiv virusnih inačica sa zamijenjenim aminokiselinama na mjestima 48, 108, 179, 181 ili 236 u reverznoj transkriptazi (RT), ili inačica sa zamijenjenim aminokiselinama u proteazi, bila je slična onoj zabilježenoj prema divljim sojevima virusa. Pojedinačne zamjene koje su uzrokovale najveću rezistenciju na efavirenz u staničnim kulturama odgovaraju zamjeni leucina izoleucinom na mjestu 100 (L100I, 17 do 22 puta veća rezistencija) i zamjeni lizina asparaginom na mjestu 103 (K103N, 18 do 33 puta veća rezistencija). Zabilježen je više nego 100-struki gubitak osjetljivosti protiv onih HIV inačica koje su pored drugih zamjena aminokiselina u reverznoj transkriptazi imale i zamjenu K103N.

K103N je bila najčešće zabilježena zamjena u reverznoj transkriptazi virusnih izolata u bolesnika koji su imali značajan povrat (*rebound*) virusnog opterećenja tijekom kliničkih ispitivanja primjene efavirena u kombinaciji s indinavirom ili zidovudinom + lamivudinom. Ova je mutacija zapažena u 90% bolesnika koji su primali efavirenz bez virološkog odgovora. Zabilježene su i zamjene u reverznoj transkriptazi na mjestima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali one su bile rjeđe i često su se javljale samo u kombinaciji s K103N. Na obrazac zamjena aminokiselina u reverznoj

transkriptazi udruženih s rezistencijom na efavirenz nije utjecao drugi antivirusni lijek koji se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom.

Križna rezistencija

Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin u staničnim kulturama pokazali su da zamjena K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI-ja. Dva od tri ispitana klinička izolata rezistentna na delavirdin bila su križno rezistentna na efavirenz i imala su zamjenu K103N. Treći izolat sa zamjenom na mjestu 236 u reverznoj transkriptazi nije bio križno rezistentan na efavirenz.

Virusni izolati dobiveni iz mononuklearnih stanica periferne krvi bolesnika u kojih je u kliničkim ispitivanjima izostao odgovor na liječenje efavirenzom (povrat virusnog opterećenja) ispitani su na osjetljivost na NNRTI-je. 13 izolata za koje je prethodno ustanovljeno da su rezistentni na efavirenz bilo je rezistentno i na nevirapin i delavirdin. U 5 od tih izolata rezistentnih na NNRTI ustanovljena je zamjena K103N ili zamjena valina izoleucinom na mjestu 108 (V108I) u reverznoj transkriptazi. 3 izolata dobivena od bolesnika u kojih je izostao odgovor na liječenje efavirenzom u staničnoj su kulturi i dalje bila osjetljiva na efavirenz, kao i na nevirapin i delavirdin.

Vrlo je mala vjerojatnost za križnu rezistenciju između efavirenta i inhibitora proteaze jer se vežu na različite ciljne enzime. Vjerojatnost križne rezistencije između efavirenta i NRTI-ja je mala jer imaju različita vezna mjesta i različite mehanizme djelovanja.

Klinička djelotvornost

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja efavirenta u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, kao što su osobe s < 50 CD4 stanica/mm³, niti u bolesnika koji su već primali inhibitore proteaze ili NNRTI-je. Klinička iskustva iz kontroliranih ispitivanja kombinacija koje su uključivale didanozin ili zalcitabin su ograničena.

Dva kontrolirana ispitivanja (006 i ACTG 364) u trajanju od oko godine dana u kojima je efavirenz primjenjivan u kombinaciji s NRTI-jima i/ili inhibitorima proteaze pokazale su smanjenje virusnoga opterećenja ispod granice određivanja metode i porast CD4 limfocita u bolesnika zaraženih HIV-om koji prethodno nisu primali antiretrovirusno liječenje, kao i u onih koji su primali NRTI-je. Ispitivanje 020 pokazalo je sličnu djelotvornost tijekom 24-tjedne primjene u bolesnika koji su već primali NRTI-je. U ovim je ispitivanjima efavirenz primjenjivan u dozi od 600 mg jedanput na dan, a doza indinavira bila je 1000 mg svakih 8 sati kad se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom, odnosno 800 mg svakih 8 sati kad se primjenjivao bez efavirenta. Doza nelfinavira bila je 750 mg triput na dan. U svakom od ovih ispitivanja davale su se standardne doze NRTI-ja svakih 12 sati.

U randomiziranom, otvorenom *ispitivanju 006* uspoređivao se učinak kombinacija efavirenz + zidovudin + lamivudin ili efavirenz + indinavir s kombinacijom indinavir + zidovudin + lamivudin u 1266 bolesnika koji prije ulaska u ispitivanje nisu primali efavirenz, lamivudin, NNRTI-je niti inhibitore proteaze. Srednja vrijednost početnog broja CD4 stanica iznosila je 341 stanica/mm³, a srednja početna vrijednost HIV-RNK bila je 60 250 kopija/ml. U Tablici 3 prikazani su rezultati djelotvornosti lijekova u ispitivanju 006 za podskupinu od 614 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje tijekom najmanje 48 tjedana. U analizi stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje (bolesnici koji nisu završili liječenje u analizi su smatrani neuspjehom; *engl. non-completer = failure [NC=F]*), za bolesnike koji su iz bilo kojeg razloga ranije prekinuli ispitivanje ili one koji su propustili jedno mjerenje vrijednosti HIV-RNK kojemu je prethodilo ili je nakon njega uslijedilo mjerenje s rezultatima iznad granice određivanja, smatralo se da imaju HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/ml u vrijeme propuštenog mjerenja.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 006

| Protokol liječenja ^d | n | Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi | | Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica/mm ³ (S.E.M. ^c) |
|---------------------------------|-----|--|--|--|
| | | < 400 kopija/ml (95% C.I. ^b) | <50 kopija/ml (95% C.I. ^b) | |
| | | 48 tjedana | 48 tjedana | 48 tjedana |
| EFV + ZDV + 3TC | 202 | 67% (60%, 73%) | 62% (55%, 69%) | 187 (11,8) |
| EFV + IDV | 206 | 54% (47%, 61%) | 48% (41%, 55%) | 177 (11,3) |
| IDV + ZDV + 3TC | 206 | 45% (38%, 52%) | 40% (34%, 47%) | 153 (12,3) |

^a NC = F, (non-completer = failure); nisu završili liječenje = neuspjeh.

^b C.I., interval pouzdanosti.

^c S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Dugoročni rezultati nakon 168 tjedana ispitivanja 006 (ispitivanje je završilo 160 bolesnika liječenih kombinacijom EFV + IDV, 196 bolesnika liječenih kombinacijom EFV + ZDV + 3TC te 127 bolesnika liječenih kombinacijom IDV + ZDV + 3TC) pokazuju održanost odgovora na liječenje s obzirom na udio bolesnika s HIV-RNK < 400 kopija/ml, HIV-RNK < 50 kopija/ml te s obzirom na srednju vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica.

U Tablici 4 prikazani su rezultati djelotvornosti u ispitivanjima ACTG 364 i 020. U ispitivanje ACTG 364 uključeno je 196 bolesnika koji su već primali NRTI-je, ali ne i inhibitore proteaze ili NNRTI-je. U ispitivanje 020 uključeno je 327 bolesnika koji su već primali NRTI-je, ali ne i inhibitore proteaze ili NNRTI-je. Liječnicima je bilo dopušteno da nakon uključivanja bolesnika u ispitivanje promijene protokol NRTI-jima. Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje bile su najveće među bolesnicima koji su promijenili NRTI.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ACTG 364 i 020

| Broj ispitivanja/ Protokoli liječenja ^b | n | Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi | | | | Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica/mm ³ (S.E.M. ^d) | |
|---|-----|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|----------|
| | | % (95% C.I. ^c) | % (95% C.I. ^c) | % (95% C.I. ^c) | % (95% C.I. ^c) | stanica/mm ³ | (S.E.M.) |
| Ispitivanje ACTG 364 48 tjedana | | < 500 kopija/ml | | < 50 kopija/ml | | | |
| EFV + NFV + NRTI | 65 | 70 (59, 82) | --- | --- | --- | 107 | (17,9) |
| EFV + NRTI | 65 | 58 (46, 70) | --- | --- | --- | 114 | (21,0) |
| NFV + NRTI | 66 | 30 (19, 42) | --- | --- | --- | 94 | (13,6) |
| Ispitivanje 020 24 tjedna | | < 400 kopija/ml | | < 50 kopija/ml | | | |
| EFV + IDV + NRTI | 157 | 60 (52, 68) | 49 (41, 58) | --- | --- | 104 | (9,1) |
| IDV + NRTI | 170 | 51 (43, 59) | 38 (30, 45) | --- | --- | 77 | (9,9) |

^a NC = F, nisu završili liječenje = neuspjeh.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; NFV, nelfinavir.

^c C.I., interval pouzdanosti za udio ispitanika koji su odgovorili na liječenje.

^d S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

---, nije analizirano.

Pedijatrijska populacija: u tijeku je ispitivanje ACTG 382, nekontrolirano ispitivanje u koje je uključeno 57 djece (3-16 godina) koja su već primala NRTI-je, a u kojem se ispituju farmakokinetika, antivirusno djelovanje i sigurnost primjene efavirenza u kombinaciji s nelfinavirom (20-30 mg/kg triput na dan) i jednim ili više NRTI-ja. Početna doza efavirenza odgovarala je dozi od 600 mg (prilagođeno prema izračunatoj veličini tijela na temelju tjelesne mase). Stopa ispitanika koji su odgovorili na liječenje, prema NC=F analizi postotka bolesnika koji su imali < 400 HIV-RNK kopija/ml plazme nakon 48 tjedana, bila je 60% (95%, C.I. 47, 72) te 53% (C.I. 40, 66), izračunato prema postotku bolesnika s < 50 HIV-RNK kopija/ml plazme. Srednja vrijednost broja CD4 stanica porasla je za $63 \pm 34,5$ stanica/mm³ u odnosu na početne vrijednosti. Trajanje odgovora na liječenje bilo je slično onom zabilježenom u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne koncentracije efavirenza u plazmi od 1,6-9,1 μ M dostignute su u nezaraženih dobrovoljaca do 5 sati nakon jednokratne primjene oralnih doza lijeka od 100 do 1600 mg. O dozi ovisno povišenje C_{max} i AUC zabilježeno je kod primjene doza do 1600 mg. Povišenja su bila manja od proporcionalnih, što upućuje na smanjenu apsorpciju lijeka pri višim dozama. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije lijeka u plazmi (3-5 sati) nije se mijenjalo kod višekratnog doziranja, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postizala se za 6-7 dana liječenja.

U bolesnika zaraženih HIV-om srednje vrijednosti C_{max} , C_{min} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže bile su linearne pri dnevnim dozama od 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} je iznosila $12,9 \pm 3,7$ μ M (29%) [srednja vrijednost \pm S.D. (% C.V.)], C_{min} $5,6 \pm 3,2$ μ M (57%), a AUC 184 ± 73 μ M h (40%).

Utjecaj hrane

Nakon primjene jednokratne doze od 240 mg oralne otopine efavirenza s punomasnim obrokom u nezaraženih odraslih dobrovoljaca AUC je porastao 30%, a C_{max} 43% u usporedbi s primjenom lijeka natašte.

Distribucija

Efavirenz se u velikoj mjeri veže za proteine plazme u ljudi (približno 99,5-99,75%), pretežno za albumin. U bolesnika zaraženih HIV-1 virusom (n=9) koji su primali efavirenz u dozama od 200 do 600 mg jedanput na dan tijekom najmanje mjesec dana, koncentracije lijeka u cerebrospinalnoj tekućini kretale su se u rasponu od 0,26-1,19% (srednja vrijednost 0,69%) odgovarajućih koncentracija u plazmi. Taj je udio približno triput veći od udjela slobodne frakcije efavirenza (koja se ne veže za proteine) u plazmi.

Biotransformacija

Ispitivanja u ljudi i istraživanja *in vitro* na humanim jetrenim mikrosomima pokazala su da se efavirenz najvećim dijelom razgrađuje posredstvom sustava citokroma P450 do hidroksiliranih metabolita, nakon čega slijedi glukuronidacija ovih hidroksiliranih metabolita. Ti metaboliti u pravilu ne djeluju protiv HIV-1 virusa. Istraživanja *in vitro* pokazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi uključeni u metabolizam efavirenza te da efavirenz inhibira izoenzime citokroma P450 2C9, 2C19 i 3A4. U istraživanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo pri koncentracijama koje su bile znatno više od kliničkih.

Izloženost efavirenz u plazmi može biti povišena u bolesnika s homozigotnom G516T genskom inačicom izoenzima CYP2B6. Klinički značaj ove povezanosti nije poznat; međutim, ne može se isključiti mogućnost učestalijih i težih nuspojava povezanih s primjenom efavirenza.

Utvrđeno je da efavirenz inducira izoenzime CYP3A4 i CYP2B6, a time i vlastiti metabolizam, što u nekih bolesnika može biti klinički značajno. U nezaraženih je dobrovoljaca primjena višekratnih doza efavirensa od 200-400 mg na dan tijekom 10 dana dovela do manje akumulacije lijeka od predviđene (22-42% niže) i kraćeg terminalnog poluvremena u usporedbi s primjenom jednokratne doze (vidjeti niže). Utvrđeno je i da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (koji je supstrat za UGT1A1) smanjena je u prisustvu efavirensa (vidjeti dio 4.5, Tablicu 2). Iako podaci *in vitro* upućuju na to da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje proturječna izvješća i o povećanoj i o smanjenoj izloženosti supstratima tih enzima kod istodobne primjene s efavirensom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije razjašnjen.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dugo terminalno poluvrijeme eliminacije od najmanje 52 sata nakon primjene jednokratne doze, odnosno 40-55 sati nakon višekratne primjene. Približno 14-34% radioaktivno označenog efavirensa pronađeno je u mokraći, a manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju s primjenom jednokratne doze lijeka u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) poluvijek efavirensa bio je dvostruko dulji, što upućuje na mogućnost puno veće kumulacije lijeka. Ispitivanje s višekratnim dozama nije pokazalo značajan učinak na farmakokinetiku efavirensa u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo dovoljno podataka da bi se moglo odrediti utječe li umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) na farmakokinetiku efavirensa.

Spol, rasa, stariji bolesnici

Premda ograničeni podaci pokazuju da je izloženost efavirensu viša u žena, kao i u Azijata i bolesnika s tihooceanskih otoka, čini se da u njih ne postoji razlika u podnošljivosti efavirensa. Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

U 17 pedijatrijskih bolesnika koji su primili ispitivanu oralnu otopinu koja je bila slična onoj dostupnoj na tržištu, u dozi prilagođenoj prema veličini tijela tako da odgovara dozi za odrasle od 600 mg u obliku tvrde kapsule, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 11.8 μM , C_{min} je bio 5.2 μM , a AUC 188 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. In podskupini sa 6 djece u dobi od 3-5 godina koja su se pridržavala režima uzimanja lijeka, prosječan AUC iznosio je 147 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, što je 23% manje od očekivanog. Stoga preporuke za doziranje navedene u Tablici 1 uključuju više doze efavirens oralne otopine za tu mlađu djecu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uobičajeni testovi genotoksičnosti nisu pokazali mutagene niti klastogene učinke efavirensa.

U štakora je efavirenz inducirao resorpciju ploda. U ženki makaki majmuna koje su primale efavirenz zabilježene su malformacije u 3 od 20 plodova/novoočeenih majmuna pri koncentraciji efavirensa u plazmi sličnoj onoj u ljudi. U jednog ploda opažene su anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, u drugog je zabilježena mikrooftalmija, a u trećega rascjep nepca. Nisu zabilježene malformacije ploda u ženki štakora i kunića koje su primale efavirenz.

Bilijarna hiperplazija opažena je u makaki majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut približno dvostruko viši prosječni AUC od onog u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka. Nakon prekida primjene lijeka bilijarna hiperplazija se povukla. U štakora je zapažena bilijarna fibroza. Nepostojane konvulzije zapažene su u nekih majmuna koji su efavirenz

primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut 4 do 13 puta viši AUC u plazmi od onog u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istraživanja kancerogenosti pokazala su povećanu incidenciju jetrenih i plućnih tumora u ženki miševa, ali ne i u mužjaka. Nije poznat mehanizam nastajanja tumora, kao ni moguć značaj za primjenu u ljudi.

Istraživanja kancerogenosti u mužjaka miševa te u mužjaka i ženki štakora bila su negativna. Premda nije poznat kancerogeni potencijal u ljudi, ovi podaci pokazuju da je klinička korist primjene efavirenza veća od potencijalnog kancerogenog rizika za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trigliceridi, srednje duljine lanca
benzoatna kiselina (E210)
aroma jagode/mente [sadrži benzilni alkohol (E1519) i propilenglikol (E1520)]

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvoga otvaranja: 1 mjesec

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boce s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu koje sadrže 180 ml oralne otopine. U kutiji je priložena štrcaljka za usta te nastavak za bocu koji se utisne u grlo boce.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete
STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete
STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 249,6 mg laktoze (u obliku hidrata).

STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg efavirenza.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg efavirenza.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 83,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, u obliku kapsule, s utisnutom oznakom "225" na jednoj strani.

STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete

Žuta, okrugla, s utisnutom oznakom "113" na jednoj strani.

STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete

Žuta, okrugla, s utisnutom oznakom "223" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

STOCRIN je indiciran u kombiniranom antivirusnom liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 godine i starije zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

STOCRIN nije adekvatno ispitan u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, odnosno u bolesnika s <50 CD4 stanica/mm³, ili u onih u kojih nije uspjelo liječenje protokolima s inhibitorom proteaze (IP). Iako nije dokazana križna rezistencija između efavirenza i inhibitora proteaze, zasad nema dovoljno podataka o djelotvornosti naknadne primjene kombinirane terapije temeljene na inhibitorima proteaze nakon neuspjeha terapije u koju je bio uključen STOCRIN.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamičkih podataka vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Efavirenz se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Radi lakšeg podnošenja nuspojava živčanog sustava, preporučuje se uzimanje lijeka prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Odrasli

Preporučena doza efavirenza u kombinaciji s nukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), s inhibitorom proteaze ili bez njega (vidjeti dio 4.5), jest 600 mg peroralno, jedanput na dan.

Prilagodba doze

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza mora se sniziti za 50%, tj. na dozu od 300 mg jedanput na dan. Nakon prestanka liječenja vorikonazolom ponovno treba uvesti početnu dozu efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti povećanje doze efavirenza na 800 mg na dan (vidjeti dio 4.5).

Djeca i adolescenti (3 do 17 godina)

Preporučene doze efavirenza u kombinaciji s inhibitorom proteaze i/ili NRTI-ma za bolesnike u dobi između 3 i 17 godina prikazane su u Tablici 1. Efavirenz tablete smiju se davati samo djeci koja sigurno mogu progutati tablete.

Tablica 1

Doza za djecu koju treba primjenjivati jedanput na dan*

| Tjelesna težina kg | Efavirenz Doza (mg) |
|-------------------------------|--------------------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |
| ≥ 40 | 600 |

* dostupne su efavirenz 50 mg, 200 mg i 600 mg filmom obložene tablete.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika sa zatajenjem bubrega. No s obzirom da se manje od 1% efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagom bolešću jetre mogu se liječiti uobičajenim preporučenim dozama efavirenza. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost efavirenza u djece mlađe od 3 godine i u djece tjelesne težine manje od 13 kg nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Preporučuje se uzimati STOCRIN na prazan želudac. Povišene koncentracije efavirenza zapažene nakon primjene lijeka STOCRIN uz hranu mogu povećati učestalost nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom niti ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer kompeticija efavirenza za CYP3A4 može uzrokovati inhibiciju metabolizma i stvoriti mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava [npr. srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije] (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer njihova istodobna primjena može sniziti koncentraciju efavirenza u plazmi i smanjiti njegove kliničke učinke (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji imaju:

- iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu u obiteljskoj anamnezi, ili bilo koje drugo kliničko stanje za koje je poznato da uzrokuje produljenje QTc intervala.
- simptomatske srčane aritmije u anamnezi ili klinički značajnu bradikardiju ili kongestivno zatajenje srca praćeno sa smanjenjem ejectiveske frakcije lijeve klijetke.
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezemiju.

Bolesnici koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (proaritmici).

Navedeni lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III,
- neuroleptike, antidepressive,
- pojedine antibiotike koji uključuju neke tvari sljedećih klasa: makrolide, fluorokinolone te antimikotike koji sadrže imidazol i triazol,
- pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno djelovanje (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- pojedine antimalarike,
- metadon.

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanog značajnog sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi (vidjeti dio 4.5). Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom te se očekuje da će ta indukcija dovesti do gubitka virološkog odgovora elbasvira/grazoprevira.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Efavirenz se ne smije primjenjivati kao jedini lijek u liječenju HIV-a niti ga se smije kao jedinog dodavati neučinkovitom protokolu liječenja. Monoterapijska primjena efavirenza brzo dovodi do nastanka rezistentnog soja virusa. Pri izboru novih antiretrovirusnih lijekova za kombiniranu primjenu s efavirenzom mora se razmotriti mogućnost razvoja virusne križne rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s tabletama koje sadrže fiksnu kombinaciju efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila osim ako nije potrebno zbog prilagodbe doze (na primjer, s rifampicinom).

Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom značajno može smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjenje terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena ekstrakata *Ginkga bilobe* se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Prilikom propisivanja lijekova istodobno s efavirenzom, liječnici moraju proučiti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Ako se prekine primjena jednog od antiretrovirusnih lijekova u kombiniranoj terapiji zbog sumnje na nepodnošenje, mora se ozbiljno razmotriti istodobni prekid liječenja svim antiretrovirusnim lijekovima. Antiretrovirusni lijekovi se moraju ponovno početi uzimati u isto vrijeme po povlačenju simptoma intolerancije. Ne preporučuje se intermitentna monoterapija niti sekvencijalno ponovno uvođenje antiretrovirusnih lijekova zbog povećane mogućnosti selekcije rezistentnog virusa.

Osip

U kliničkim ispitivanjima efavirenza prijavljen je blag do umjeren osip, koji se obično povlačio u nastavku liječenja. Primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida može poboljšati podnošljivost lijeka i ubrzati nestajanje osipa. Jak osip praćen nastajanjem mjehurića, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijama prijavljen je u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Liječenje efavirenzom mora se prekinuti u bolesnika u kojih se razvio jak osip s mjehurićima, deskvamacijom, zahvaćanjem sluznice ili vrućicom. Prekine li se liječenje efavirenzom, mora se razmotriti i prekid liječenja drugim antiretrovirusnim lijekovima kako bi se izbjegao razvoj rezistentnih virusa (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno (vidjeti dio 4.8). Efavirenz se ne preporučuje bolesnicima koji su imali po život opasnu kožnu reakciju (npr. Stevens-Johnsonov sindrom) tijekom uzimanja nekog drugog NNRTI-ja.

Psihijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su psihijatrijske nuspojave. Čini se da u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi postoji povećan rizik od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. To se posebno odnosi na tešku depresiju, koja se češće javljala u bolesnika s depresijom u anamnezi. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teške depresije, samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike se mora savjetovati da se u slučaju pojave simptoma poput teške depresije, psihoze ili suicidalnih misli odmah obrate svom liječniku kako bi se

procijenila mogućnost povezanosti simptoma s primjenom efavirena te ustanovilo nadmašuju li rizici nastavka liječenja njenu korist, ako se povezanost potvrdi (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

Simptomi poput omaglice, nesаницe, somnolencije, poremećene koncentracije i neuobičajenih snova, ali i drugi simptomi, često su prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan (vidjeti dio 4.8). Simptomi živčanog sustava obično se počinju javljati prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestaju nakon 2 do 4 tjedna. Ako se ovi česti simptomi pojave, bolesnike se mora informirati da će se njihovo stanje vjerojatno poboljšati s nastavkom liječenja i da njihova pojava nije predznak kasnijeg nastupa nekih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Kasna neurotoksičnost, uključujući ataksiju i encefalopatiju (poremećena svijest, konfuzija, psihomotoričko usporavanje, psihoza, delirij), može se javiti mjesecima i godinama nakon početka terapije efavirenzom. Neki događaji kasne neurotoksičnosti javili su se u bolesnika s CYP2B6 genetskim polimorfizmima, koji su povezani s povišenim razinama efavirena usprkos primjeni standardne doze lijeka STOCRIN. Bolesnici sa znakovima i simptomima ozbiljnih neuroloških štetnih događaja moraju se odmah evaluirati kako bi se procijenila mogućnost povezanosti tih događaja s uporabom efavirena te opravdanost prekida primjene lijeka STOCRIN.

Napadaji

U bolesnika koji su uzimali efavirenz zabilježene su konvulzije, uglavnom u onih s poznatom anamnezom napadaja. Bolesnicima koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno razgrađuju u jetri, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital, potrebno je periodički kontrolirati koncentracije u plazmi. U ispitivanju interakcije lijekova istodobna primjena karbamazepina s efavirenzom snizila je koncentraciju karbamazepina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Nužan je oprez u svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Jetreni događaji

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je nekoliko slučajeva zatajenja jetre u bolesnika koji nisu imali postojeću bolest jetre niti druge prepoznatljive čimbenike rizika (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji nemaju postojeće poremećaje funkcije jetre ili druge čimbenike rizika mora se razmotriti praćenje jetrenih enzima.

Produljenje QTc intervala

Opaženo je produljenje QTc intervala uz primjenu efavirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Razmotrite primjenu alternativne terapije umjesto istodobne primjene efavirena s lijekom za koji je poznato da postoji rizik od *torsade de pointes* ili u bolesnika s povećanim rizikom od *torsade de pointes*.

Utjecaj hrane

Primjena efavirena s hranom može povećati izloženost efavirenz (vidjeti dio 5.2) i može povećati učestalost nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se efavirenz uzimati na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u trenutku uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog

antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija uzrokovana uzročnikom *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznatim kao *Pneumocystis carinii*). Svaki simptom upale mora se procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li tupu bol i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri pokretima.

Posebne populacije

Bolest jetre

Efavirenz je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2) i ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre jer nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se moglo zaključiti je li potrebna prilagodba doze. Budući da se efavirenz značajno metabolizira posredstvom citokroma P450 te zbog ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s kroničnom bolešću jetre, potreban je oprez pri primjeni efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Te bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava. Laboratorijske pretrage moraju se provesti u periodičkim intervalima radi procjene njihove bolesti jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost i djelotvornost efavirenza nisu utvrđene u bolesnika sa značajnim podležućim poremećajima funkcije jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od razvoja teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U bolesnika s već oštećenom funkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja pojavljuju se učestaliji poremećaji funkcije jetre te ih se stoga mora nadzirati sukladno uobičajenoj praksi. Primijete li se znakovi pogoršanja bolesti jetre ili su vrijednosti serumskih transaminaza trajno povišene više od 5 puta iznad gornje granice normale, treba procijeniti korist nastavka liječenja efavirenzom u odnosu na mogući rizik značajnog toksičnog oštećenja jetre. U tih se bolesnika mora razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji imaju hepatotoksičan učinak preporučuje se i praćenje jetrenih enzima. U slučaju istodobne antivirusne terapije za liječenje hepatitisa B ili C treba proučiti i relevantne informacije za te lijekove.

Zatajenje bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika s bubrežnim zatajenjem. S obzirom da se manje od 1% doze efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.2). Budući da nema

iskustva s primjenom u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, preporučuje se strogi nadzor bolesnika u toj populaciji.

Stariji bolesnici

Klinička ispitivanja nisu provedena na dovoljnom broju starijih bolesnika da bi se moglo utvrditi razlikuje li se njihov odgovor na liječenje od onoga u mladih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Efavirenz nije ispitan u djece mlađe od 3 godine niti u djece čija je tjelesna težina manja od 13 kg. Stoga se efavirenz ne smije davati djeci mlađoj od 3 godine.

Osip je prijavljen u 26 od 57 djece (46%) liječene efavirenzom tijekom 48 tjedana, a u troje djece se pojavio jak osip. Može se razmotriti profilaktička primjena odgovarajućih antihistaminika prije početka liječenja djece efavirenzom.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ove osobe mogu uzimati efavirenz u obliku oralne otopine koja ne sadrži laktozu.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efavirenz je *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Koncentracije u plazmi onih tvari koje su supstrati tih enzima mogu se smanjiti pri istodobnoj primjeni s efavirenzom. *In vitro*, efavirenz je također inhibitor CYP3A4. Stoga teoretski, efavirenz u početku može povećati izloženost supstratima CYP3A4 pa je potreban oprez sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa (vidjeti dio 4.3). Efavirenz može inducirati CYP2C19 i CYP2C9. Međutim, *in vitro* je uočena i inhibicija te neto učinak istodobne primjene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (vidjeti dio 5.2).

Izloženost efavirenzom može se povećati kada se primjenjuje s lijekovima (npr. ritonaviro) ili hranom (npr. sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Tvari ili biljni pripravci (npr. ekstrakti *Ginkga bilobe* i gospine trave) koji induciraju te enzime mogu povisiti smanjene koncentracije efavirenta u plazmi. Istodobna primjena s gospinom travom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena s ekstraktima *Ginkga bilobe* (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji produljuju QT interval

Kontraindicirana je istodobna primjena efavirenta s lijekovima (mogu uzrokovati produljenje QTc intervala i *torsade de pointes*) kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepresivi, pojedini antibiotici koji uključuju neke lijekove sljedećih skupina: makrolide, fluorokinolone; antimikotike koji sadrže imidazol i triazol, pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno djelovanje (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, pojedine antimalarike i metadon (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Efavirenz se ne smije primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ni ergot alkaloidima (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovog metabolizma može uzrokovati ozbiljne i po život opasne štetne događaje (vidjeti dio 4.3).

Efavirenz se ne smije primjenjivati istodobno s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanog značajnog sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanih indukcijom enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina, za koje se očekuje da će dovesti do gubitka virološkog odgovora elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Gospina trava (*Hypericum perforatum*)

Istodobna primjena efavirenta i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana. Koncentracija efavirenta u plazmi može se smanjiti zbog istodobne primjene gospine trave zato što gospina trava izaziva indukciju enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora prestati s njezinom primjenom te provjeriti koncentraciju virusa i po mogućnosti koncentraciju efavirenta. Nakon prestanka uzimanja gospine trave koncentracija efavirenta može se povećati, pa će biti potrebno prilagoditi njegovu dozu. Inducirajući učinak gospine trave može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka primjene (vidjeti dio 4.3).

Ostale interakcije

Interakcije između efavirenta i inhibitora proteaze, drugih antiretrovirusnih lijekova osim inhibitora proteaze te drugih lijekova koji nisu antiretrovirusni lijekovi popisane su u Tablici 2 (povećanje je označeno kao "↑", smanjenje kao "↓", bez promjene kao "↔", a jedanput svakih 8 ili 12 sati kao "svakih 8h" ili "svakih 12h"). Ako su dostupni, podaci o intervalima pouzdanosti od 90% ili 95% navedeni su u zagradama. Ispitivanja su provedena u zdravih ispitanika, osim ako nije drugačije navedeno.

Tablica 2: Interakcije između efavirenta i drugih lijekova u odraslih

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirentom |
|---|--|--|
| ANTIINFECTIVI | | |
| HIV antivirusni lijekovi | | |
| Inhibitori proteaze (IP) | | |
| atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu) | atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51) | Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta s atazanavirom/ritonavirovom. Ako je potrebno primjenjivati atazanavir istodobno s NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze atazanavira na |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|--|
| atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jedanput na dan/200 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu) | atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) * u usporedbi s kombinacijom atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan navečer, bez efavirenza. Ovo sniženje C _{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** na temelju povijesne usporedbe | 400 mg i ritonavira na 200 mg, u kombinaciji s efavirenzom, pod pomnim kliničkim nadzorom. |
| darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvaput na dan*/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) * niža doza od preporučene, očekuju se isti nalazi i kod preporučene doze | darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4) | Primjena efavirenza u kombinaciji s darunavirom/ritonavikom u dozi od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C _{min} darunavira. Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavikom, treba primijeniti dozu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Ova kombinacija mora se primjenjivati uz oprez. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. |
| fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Ne preporučuje se jer se za oba IP-a očekuje značajno smanjena izloženost. |
| indinavir/efavirenz (800 mg svakih 8h/200 mg jedanput na dan) | indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru opaženo je kad se indinavir 1000 mg svakih 8h primjenjivao s efavirenzom 600 mg na dan. (indukcija CYP3A4) efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Kad se odabire protokol koji uključuje i efavirenz i indinavir potrebno je uzeti u obzir opsežnost opaženih farmakokinetičkih interakcija budući da nije utvrđen klinički značaj sniženih koncentracija indinavira. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza kad se daje s indinavirom ili indinavirom/ritonavikom. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. Geometrijska srednja vrijednost C _{min} indinavira (0,33 mg/l) kad se davao s ritonaviirom i efavirenzom bila je viša od povijesne srednje vrijednosti C _{min} (0,15 mg/l) kad se indinavir davao sam u dozi od 800 mg svakih 8h. U bolesnika s HIV-1 infekcijom (n=6), farmakokinetika indinavira i efavirentza općenito je bila usporediva s onom u nezaraženih dobrovoljaca. | |
| lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/efavirenz lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz (400/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) (500/125 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | Znatno snižena izloženost lopinaviru. Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40% Koncentracije lopinavira: slično kao kod primjene lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan bez efavirentza | Uz efavirenz mora se razmotriti povećanje doze lopinavir/ritonavir mekih kapsula ili oralne otopine za 33% (4 kapsule/~6,5 ml dvaput na dan umjesto 3 kapsule/5 ml dvaput na dan). Potreban je oprez, jer ovako prilagođena doza može biti nedovoljna za neke bolesnike. Dozu lopinavir/ritonavir tableta mora se povisiti na 500/125 mg dvaput na dan kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom u dozi od 600 mg jedanput na dan. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici. |
| nelfinavir/efavirenz (750 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan) | nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Ova se kombinacija općenito dobro podnosila. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|--|
| ritonavir/efavirenz (500 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | ritonavir: jutarnji AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) večernji AUC: ↔ jutarnji C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) večernji C _{max} : ↔ jutarnji C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) ^b večernji C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) ^b (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog izoenzimima CYP-a) Kad se efavirenz davao s ritonaviirom u dozi od 500 mg ili 600 mg dvaput na dan, ta se kombinacija nije dobro podnosila (na primjer, javile su se omaglica, mučnina, parestezija i povišene vrijednosti jetrenih enzima). Nije dostupno dovoljno podataka o podnošljivosti efavirenza s niskom dozom ritonavira (100 mg jedanput ili dvaput na dan). | Kad se efavirenz primjenjuje s niskom dozom ritonavira, mora se uzeti u obzir mogućnost povećane incidencije štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije. |
| sakvinavir/ritonavir/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za doziranje. Vidjeti i navode za ritonavir, gore u tablici. Ne preporučuje se primjena efavirenza u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze. |
| Antagonist CCR5 | | |
| maravirok/efavirenz (100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak. | Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadrži maravirok. |
| Inhibitori integraze | | |
| raltegravir/efavirenz (400 mg u jednokratnoj dozi/ -) | raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcija UGT1A1) | Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| NRTI i NNRTI | | |
| NRTI/efavirenz | Specifična ispitivanja interakcija između efavirenza i NRTI-ja nisu provedena osim za lamivudin, zidovudin i tenofoviridizoproksil. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se NRTI ne metaboliziraju istim putem kao efavirenz pa nije vjerojatno da bi došlo do kompeticije za iste metaboličke enzime i putove eliminacije. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka. |
| NNRTI/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Kako se primjena dva NNRTI-ja nije pokazala korisnom u smislu djelotvornosti i sigurnosti, istodobna primjena efavirenza i drugog NNRTI-ja se ne preporučuje. |
| Hepatitis C antivirusni lijekovi | | |
| boceprevir/efavirenz (800 mg triput na dan/600 mg jedanput na dan) | boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcija CYP3A - utjecaj na boceprevir) *0-8 sati Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 25% | Najniže koncentracije boceprevira u plazmi bile su smanjene kada se primjenjivao s efavirenzom. Klinički ishod ovog opaženog smanjenja najnižih koncentracija boceprevira u plazmi nije direktno procijenjen. |
| telaprevir/efavirenz (1125 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan) | telaprevir (u odnosu na 750 mg svakih 8h) AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcija CYP3A efavirenzom) | Ako se efavirenz i telaprevir primjenjuju istodobno, telaprevir u dozi od 1125 mg treba primijeniti svakih 8 sati. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|---|
| simeprevir/efavirenz (150 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan) | simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤25% (indukcija CYP3A4 enzima) | Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom rezultirala je značajnim smanjenjem koncentracija simeprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka simeprevira. Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom se ne preporučuje. |
| elbasvir/grazoprevir | elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87% | Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka STOCRIN s elbasvirom/grazoprevirom (vidjeti dio 4.3) jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora elbasvira/grazoprevira. Ovaj se gubitak događa zbog značajnog sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanog indukcijom CYP3A4 ili P-gp-a (za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir). |
| Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir | sofosbuvir: C _{max} ↑38% velpatasvir: AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% očekivano: ↓ voksilaprevir | Utvrđeno je da istodobna primjena efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila sa sofosbuvirirom/velpatasvirom značajno snižava koncentracije velpatasvira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka velpatasvira. Iako dosad nije ispitivano, slično se sniženje očekuje na izloženost voksilapreviru. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka STOCRIN sa sofosbuvirirom/velpatasvirom ili sofosbuvirirom/velpatasvirom/voksilaprevirom (za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir). |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|--|
| glekaprevir/pibrentasvir | ↓glekaprevir ↓pibrentasvir | Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjen terapijski učinak. Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom se ne preporučuje. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova glekaprevir/pibrentasvir. |
| Antibiotici | | |
| azitromicin/efavirenz (600 mg jednokratna doza/400 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |
| klaritromicin/efavirenz (500 mg svakih 12h/400 mg jedanput na dan) | klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Osip se pojavio u 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin. | Klinički značaj opaženih promjena koncentracije klaritromicina u plazmi nije poznat. Može se razmotriti primjena alternative klaritromicinu (npr. azitromicin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena. |
| drugi makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. | Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu. |
| Antimikobakterijski lijekovi | | |
| rifabutin/efavirenz (300 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4) | Dnevnu dozu rifabutina mora se povećati za 50% kad se primjenjuje s efavirenzom. Treba razmotriti udvostručenje doze rifabutina u protokolima u kojima se rifabutin primjenjuje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s efavirenzom. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2). |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|---|
| rifampicin/efavirenz (600 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6) | Kod istodobne primjene rifampicina u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, povećanje dnevne doze efavirenza na 800 mg može pružiti sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu rifampicina, uključujući i dozu od 600 mg.. |
| Antifungalni lijekovi | | |
| itakonazol/efavirenz (200 mg svakih 12h/600 mg jedanput na dan) | itakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (snižena koncentracija itakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke promjene. | Budući da se ne može dati preporuka za dozu itakonazola, mora se razmotriti primjena drugog antifungalnog lijeka. |
| posakonazol/efavirenz --/400 mg jedanput na dan | posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G) | Istodobna primjena posakonazola i efavirenza mora se izbjegavati, osim ako je korist za bolesnika veća od rizika. |
| vorikonazol/efavirenz (200 mg dvaput na dan/400 mg jedanput na dan) vorikonazol/efavirenz (400 mg dvaput na dan/300 mg jedanput na dan) | vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53)* efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29)** C _{max} : ↔** *u usporedbi s 200 mg dvaput na dan bez efavirenza ** u usporedbi s 600 mg jedanput na dan bez vorikonazola (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) | Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg dvaput na dan, dok se doza efavirenza mora sniziti za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada liječenje vorikonazolom završi, mora se ponovno dati početna doza efavirenza. |
| flukonazol/efavirenz (200 mg jedanput na dan/400 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici | Interakcija nije ispitivana. | Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu. |
| Antimalarici | | |
| artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 doza od po 4 tablete, tijekom 3 dana/600 mg jedanput na dan) | artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% dihidroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4) | Kod istodobne primjene efavirenza i artemeter/lumefantrin tableta potreban je oprez jer snižene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu rezultirati smanjenom antimalarijskom djelotvornošću. |
| atovakon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan) | atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔ | Istodobnu primjenu atovakona/progvanilklorida s efavirenzom treba izbjegavati. |
| ANTACIDI | | |
| aluminijev hidroksid-magnezijev hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 ml u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi) famotidin/efavirenz (40 mg u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi) | Antacidi koji sadrže aluminijev/magnezijev hidroksid kao ni famotidin nisu mijenjali apsorpciju efavirenza. | Ne očekuje se da bi istodobna primjena efavirenza s lijekovima koji mijenjaju pH želuca utjecala na apsorpciju efavirenza. |
| ANKSIOLITICI | | |
| lorazepam/efavirenz (2 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan) | lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. | Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka. |
| ANTIKOAGULANSI | | |
| varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Efavirenz može povisiti ili sniziti plazmatske koncentracije i učinke varfarina ili acenokumarola. | Može biti potrebno prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|---|
| ANTIKONVULZIVI | | |
| karbamazepin/efavirenz (400 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (sniženje koncentracije karbamazepina: indukcija CYP3A4; sniženje koncentracije efavirena: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) U stanju dinamičke ravnoteže AUC, C _{max} i C _{min} aktivnog metabolita karbamazepin epoksida ostali su neizmijenjeni. Istodobna primjena viših doza efavirena ili karbamazepina nije ispitivana. | Ne može se dati preporuka za dozu. Mora se razmotriti primjena drugog antikonvulziva. Periodički se mora kontrolirati koncentracija karbamazepina u plazmi. |
| fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati izoenzima CYP450 | Interakcija nije ispitivana. Postoji mogućnost sniženja ili povišenja plazmatske koncentracije fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati izoenzima CYP450 kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom. | Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat izoenzima CYP450 mora se periodički kontrolirati koncentracija antikonvulziva. |
| valproična kiselina/efavirenz (250 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirena. Ograničeni podaci pokazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline. | Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena. Bolesnike se mora nadzirati radi kontrole napadaja. |
| vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se vigabatrin i gabapentin izlučuju isključivo nepromijenjeni mokraćom i nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i putove eliminacije s efavirenzom. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog od ovih lijekova. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| ANTIDEPRESIVI | | |
| Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) | | |
| sertralin/efavirenz (50 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4) | Pri povišenju doze sertralina treba se voditi kliničkim odgovorom. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| paroksetin/efavirenz (20 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |
| fluoksetin/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Kako fluoksetin ima sličan metabolički profil paroksetinu, tj. jak inhibitorni učinak na CYP2D6, može se očekivati sličan izostanak interakcija za fluoksetin. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |
| Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina | | |
| bupropion/efavirenz [150 mg u jednokratnoj dozi (s odgođenim oslobađanjem)/600 mg jedanput na dan] | bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6) | Dozu bupropiona treba povećavati u skladu s kliničkim odgovorom, ali se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| ANTIISTAMINICI | | |
| cetirizin/efavirenz (10 mg jednokratna doza/600 mg jedanput na dan) | cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|--|
| KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI | | |
| Blokatori kalcijevih kanala | | |
| diltiazem/efavirenz (240 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodezmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povišenje vrijednosti farmakokinetičkih parametara efavirenza ne smatra se klinički značajnim. | Pri prilagodbi doze diltiazema treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin | Interakcija nije ispitivana. Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s blokatorom kalcijevih kanala koji se razgrađuje putem enzima CYP3A4, postoji mogućnost sniženja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala. | Pri prilagodbi doze blokatora kalcijevih kanala treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala). |
| HIPOLIPEMICI | | |
| Inhibitori HMG Co-A reduktaze | | |
| atorvastatin/efavirenz (10 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26) | Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu atorvastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| pravastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12) | Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|---|--|
| simvastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ni C _{max} efavirenza | Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu simvastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza. |
| rosuvastatin/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje neizmijenjen putem stolice pa se stoga ne očekuje interakcija s efavirenzom. | Nije potrebno prilagođivati dozu ni jednog lijeka. |
| HORMONSKI KONTRACEPTIVI | | |
| peroralni: etinilestradiol + norgestimat / efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Nije poznat klinički značaj ovih učinaka. | Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6). |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|--|--|---|
| injekcija: depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (DMPA u jednokratnoj dozi od 150 mg i.m.) | U tromjesečnom ispitivanju interakcije lijekova nisu ustanovljene značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala efavirenz i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slične su rezultate dobili i drugi ispitivači, premda su razine MPA u plazmi u drugom ispitivanju bile varijabilnije. U oba su ispitivanja razine progesterona u plazmi za ispitanike koji su primali efavirenz i DMPA ostale niske, sukladno supresiji ovulacije. | Zbog ograničenosti dostupnih podataka, uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6). |
| implantat: etonogestrel/efavirenz | Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno je prijavljen izostanak kontraceptivnog učinka etonogestrela u bolesnika koji su uzimali efavirenz. | Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6). |
| IMUNOSUPRESIVI | | |
| imunosupresivi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz | Interakcija nije ispitivana. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu. | Može biti potrebno prilagođavati dozu imunosupresiva. Kad se uvodi ili prekida liječenje efavirenzom, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije). |
| OPIOIDI | | |
| metadon/efavirenz (stabilna doza održavanja, 35-100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan) | metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U ispitivanju intravenskih ovisnika zaraženih HIV-om istodobna primjena efavirena i metadona dovela je do sniženja koncentracije metadona u plazmi i znakova ustezanja od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22% kako bi se ublažili simptomi ustezanja. | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s efavirenzom zbog rizika od pojave produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.3). |

| Lijekovi po terapijskim područjima (doza) | Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam) | Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom |
|---|---|---|
| buprenorfin/nalokson/efavirenz | buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. | Usprkos smanjenoj izloženosti buprenorfinu, ni jedan bolesnik nije imao simptome ustezanja. Pri istodobnoj primjeni možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina ili efavirenza. |

^a 90% interval pouzdanosti, osim ako nije drugačije navedeno.

^b 95% interval pouzdanosti.

Druge interakcije: efavirenz se ne veže za kanabinoidne receptore. Kod primjene nekih probirnih testova prijavljeni su lažno pozitivni rezultati na kanabinoide u mokraći u nezaraženih ispitanika i ispitanika zaraženih HIV-om koji su primali efavirenz. U takvim slučajevima preporučuje se potvrdni test sa specifičnijim metodama poput plinske kromatografije/masene spektrometrije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Uvijek treba primjenjivati mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (kao što su oralni i drugi hormonski kontraceptivi, vidjeti dio 4.5). Zbog dugog poluvijeka efavirenza, preporučuje se primjena odgovarajućih kontracepcijskih metoda tijekom 12 tjedana nakon prestanka uzimanja efavirenza.

Trudnoća

Efavirenz se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice ne zahtijeva takvo liječenje. Prije početka liječenja efavirenzom žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću (vidjeti dio 5.3).

Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirenzom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirenza nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirensu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirotik (engl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju ishoda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirenzom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirenza te onima u kontrolnoj skupini HIV negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije ploda opažene su i kod ženki majmuna koje su primale efavirenz (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Efavirenz se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učinku efavirenta na novorođenčad/dojenčad. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja efavirenzom. Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni u kojem slučaju ne doje svoju djecu kako bi izbjegle prenošenje HIV-a.

Plodnost

Učinak efavirenta na plodnost mužjaka i ženki štakora ispitivan je samo pri dozama kojima se postiže sistemska izloženost lijeku jednaka ili manja od sistemske izloženosti u ljudi koji su primali preporučene doze efavirenta. U tim ispitivanjima efavirenz nije poremetio parenje ni plodnost mužjaka i ženki štakora (doze do 100 mg/kg/dvaput na dan) i nije utjecao na spermum niti potomke liječenih mužjaka štakora (doze do 200 mg/dvaput na dan). Nije bilo utjecaja na sposobnost razmnožavanja potomaka ženki štakora koje su dobivale efavirenz.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Efavirenz može uzrokovati omaglicu, smetnje koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da, ako se u njih pojave navedeni simptomi, moraju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Efavirenz je ispitan na više od 9000 bolesnika. U podskupini od 1008 odraslih bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan u kombinaciji s inhibitorima proteaze i/ili NRTI-ma najčešće prijavljene nuspojave koje su bile najmanje umjereno teške i prijavljene u najmanje 5% bolesnika bile su: osip (11,6%), omaglica (8,5%), mučnina (8,0%), glavobolja (5,7%) i umor (5,5%). Najizraženije nuspojave povezane s primjenom efavirenta su osip i simptomi živčanog sustava. Simptomi živčanog sustava obično se javljaju ubrzo nakon započinjanja liječenja i uglavnom nestanu nakon prva 2-4 tjedna. U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, psihijatrijske nuspojave, uključujući tešku depresiju, samoubojstvo i psihotično ponašanje te napadaji. Primjena efavirenta uz hranu može povećati izloženost efavirentu i dovesti do povećanja učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Dugoročan sigurnosni profil protokola koji uključuje i primjenu efavirenta ispitan je u kontroliranom ispitivanju (006) u kojemu su bolesnici primali efavirenz + zidovudin + lamivudin (n=412, medijan trajanja 180 tjedana), efavirenz + indinavir (n=415, medijan trajanja 102 tjedna) ili indinavir + zidovudin + lamivudin (n=401, medijan trajanja 76 tjedana). Dugotrajna primjena efavirenta u ovom ispitivanju nije bila povezana s novim sigurnosnim pitanjima.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene umjerene ili teže nuspojave kod kojih je ustanovljena barem moguća povezanost s protokolom (prema ocjeni ispitivača), a koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima s efavirenzom u preporučenim dozama u kombiniranoj terapiji (n=1008). Također su navedene nuspojave (otisnute kurzivom) zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s antiretrovirusnim protokolima koji uključuju efavirenz. Učestalost nuspojava definirana je sljedećim izrazima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| | |
|--|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| manje često | preosjetljivost |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| često | hipertrigliceridemija* |
| manje često | hiperkolesterolemija* |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| često | neuobičajeni snovi, anksioznost, depresija, nesanica* |
| manje često | emocionalna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> †, pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, katatonija* |
| rijetko | <i>deluzije</i> ††, <i>neuroza</i> ††, <i>počinjeno samoubojstvo</i> †††* |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| često | <i>poremećaji cerebelarne koordinacije i ravnoteže</i> †, poremećaj pažnje (3,6%), omaglica (8,5%), glavobolja (5,7%), somnolencija (2,0%)* |
| manje često | agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije, konvulzije, poremećeno razmišljanje, <i>tremor</i> † |
| nepoznato | <i>encefalopatija</i> |
| Poremećaji oka | |
| manje često | zamagljen vid |
| Poremećaji uha i labirinta | |
| manje često | <i>tinitus</i> †, vrtoglavica |
| Krvožilni poremećaji | |
| manje često | <i>crvenilo praćeno osjećajem vrućine</i> † |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| često | bolovi u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje |
| manje često | pankreatitis |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| često | povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)*, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT)*, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)* |
| manje često | akutni hepatitis |

| | |
|--|--|
| rijetko | <i>zatajenje jetre^{††*}</i> |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| vrlo često | osip (11,6%)* |
| često | pruritus |
| manje često | multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom* |
| rijetko | <i>fotoalergijski dermatitis[‡]</i> |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | |
| manje često | ginekomastija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| često | umor |

^{*},[†],[‡] Vidjeti dio *Opis odabranih nuspojava* za detaljnije informacije

Opis odabranih nuspojava

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

^{*}Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, no učestalost je određena na temelju podataka iz 16 kliničkih ispitivanja (n=3969).

^{††}Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu prijavljene kao nuspojave povezane s lijekom u bolesnika liječenih efavirenzom u 16 kliničkih ispitivanja. Kategorija učestalosti "rijetko" određena je prema smjernicama za sažetak opisa svojstava lijeka (A Guideline on Summary of Product Characteristics, SmPC; rev. 2. rujna 2009.) na temelju procjene gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za 0 događaja, uzimajući u obzir broj ispitanika liječenih efavirenzom u tim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

Osip

U kliničkim je ispitivanjima 26% bolesnika liječenih efavirenzom u dozi od 600 mg imalo kožni osip, u odnosu na 17% onih u kontrolnim skupinama. Smatra se da je u 18% bolesnika osip bio povezan s primjenom efavirenta. Jak osip pojavio se u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom, a 1,7% bolesnika prekinulo je liječenje zbog osipa. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%.

Osipi se obično javljaju u prva dva tjedna od početka liječenja efavirenzom u obliku blagih do umjerenih makulopapuloznih kožnih erupcija. U većine bolesnika osip se s nastavkom liječenja efavirenzom povlači unutar mjesec dana. Moguće je ponovno započeti liječenje efavirenzom u bolesnika koji su ga zbog osipa prekinuli. Kod ponovnog uvođenja efavirenta preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Iskustvo s primjenom efavirenta u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno. Prijavljene stope rekurentnog osipa nakon prelaska s liječenja nevirapinom na liječenje efavirenzom, prvenstveno na temelju podataka iz retrospektivnih kohortnih ispitivanja iz objavljene literature, kreću se od 13 do 18%, što je usporedivo sa stopama opaženim u bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Psijhijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su ozbiljne psihijatrijske nuspojave. U kontroliranim ispitivanjima učestalost specifičnih ozbiljnih psihijatrijskih događaja bila je sljedeća:

| | protokol s efavirenzom (n=1008) | kontrolni protokol (n=635) |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| - teška depresija | 1,6% | 0,6% |
| - suicidalne misli | 0,6% | 0,3% |
| - pokušaji samoubojstva | | |
| bez smrtnog ishoda | 0,4% | 0% |
| - agresivno ponašanje | 0,4% | 0,3% |
| - paranoidne reakcije | 0,4% | 0,3% |
| - manične reakcije | 0,1% | 0% |

Čini se da bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje imaju veći rizik za razvoj ovih ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava, čija se učestalost u njih kreće od 0,3% za manične reakcije do 2,0% za tešku depresiju i suicidalne misli. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi samoubojstava sa smrtnim ishodom, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije.

Simptomi živčanog sustava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima često su prijavljene sljedeće nuspojave (ali ne samo one): omaglica, nesаница, somnolencija, smanjena koncentracija i neuobičajeni snovi. Simptomi živčanog sustava umjerenog do jakog intenziteta zabilježeni su u 19% bolesnika koji su primali efavirenz (teški 2%), u odnosu na 9% bolesnika u kontrolnoj skupini (teški 1%). U kliničkim je ispitivanjima 2% bolesnika liječenih efavirenzom prekinulo terapiju zbog ovih simptoma.

Simptomi živčanog sustava obično se javljaju već prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestanu nakon prva 2 do 4 tjedna. U ispitivanju nezaraženih dobrovoljaca tipični simptomi živčanog sustava javljali su se s medijanom vremena pojave od 1 sat nakon uzimanja lijeka i s medijanom trajanja od 3 sata. Uzima li se efavirenz istodobno s hranom, mogući su učestaliji simptomi živčanog sustava, vjerojatno zbog povišene koncentracije lijeka u plazmi (vidjeti dio 5.2). Uzimanje lijeka prije spavanja može poboljšati podnošljivost ovih simptoma te se može preporučiti u prvim tjednima liječenja, kao i za bolesnike u kojih se simptomi ne povlače (vidjeti dio 4.2). Smanjenje doze ili dijeljenje dnevne doze na više doza nije se pokazalo korisnim.

Analiza podataka iz dugoročnog ispitivanja pokazala je da je nakon 24 tjedna liječenja incidencija novonastalih simptoma živčanog sustava u bolesnika koji su primali efavirenz bila uglavnom slična onoj u kontrolnoj skupini.

Ataksija i encefalopatija povezane s visokim razinama efavirenta, a koje se javljaju mjesecima i godinama nakon početka terapije efavirenzom, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje jetre

U nekoliko izvješća o zatajenju jetre nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve bolesnika bez prethodne bolesti jetre i drugih prepoznatljivih čimbenika rizika, opisan je i fulminantni tijek, koji je u nekim slučajevima napredovao do transplantacije ili smrti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a s teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno u bolesnika s opće poznatim rizičnim čimbenicima, uznapredovalom HIV bolešću ili kod dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promijenjeni laboratorijski nalazi

Jetreni enzimi: povišene vrijednosti AST-a i ALT-a više od pet puta iznad gornje granice normale (GGN) opažene su u 3% od 1008 bolesnika liječenih efavirenzom u dozi od 600 mg (5-8% nakon dugotrajnog liječenja u ispitivanju 006). Slični porasti opaženi su u bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (5% nakon dugotrajnog liječenja). Porast vrijednosti GGT-a više od pet puta iznad gornje granice normale zabilježen je u 4% svih bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg i u 1,5-2% bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (nakon dugotrajnog liječenja u 7% ispitanika koji su primali efavirenz i u 3% ispitanika u kontrolnom protokolu). Izolirani porasti GGT-a u bolesnika liječenih efavirenzom mogu biti odraz indukcije enzima. U dugotrajnom ispitivanju (006) 1% bolesnika iz svake ispitivane skupine prekinulo je liječenje zbog poremećaja u funkciji jetre ili žuči.

Amilaza: u podskupini od 1008 bolesnika u kliničkom ispitivanju opaženo je asimptomatsko povišenje vrijednosti amilaze u serumu više od 1,5 puta iznad gornje granice normale u 10% bolesnika liječenih efavirenzom i u 6% bolesnika u kontrolnom protokolu. Nije poznata klinička važnost asimptomatskog porasta amilaze u serumu.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u djece bile su uglavnom slične onima u odraslih bolesnika. Osip je u djece prijavljen češće nego u odraslih (u kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 57-ero djece koja su 48 tjedana primala efavirenz osip je zabilježen u njih 46%) i češće je bio intenzivniji nego u odraslih (jak osip prijavljen je u 5,3% djece). Može se razmotriti profilaksa odgovarajućim antihistaminicima prije početka liječenja djece efavirenzom. Iako je manjoj djeci teško prijavljivati simptome živčanog sustava, čini se da su oni u djece rjeđi i općenito blaži. U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo 57-ero djece u njih 3,5% pojavili su se simptomi živčanog sustava umjerenog intenziteta, pretežno omaglica. Nijedno dijete nije imalo teške simptome niti je moralo prekinuti liječenje zbog simptoma živčanog sustava.

Ostale posebne populacije

Jetreni enzimi u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B ili C

Prema podacima dugoročnog ispitivanja iz ispitivanja 006, 137 bolesnika na protokolu koji je uključivao efavirenz (medijan trajanja terapije 68 tjedana) i 84 bolesnika na kontrolnom protokolu (medijan trajanja 56 tjedana) bilo je seropozitivno na probiru na hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili hepatitis C (pozitivno protutijelo na hepatitis C). Među koinficiranim bolesnicima u ispitivanju 006 porast AST-a više od pet puta iznad GGN zabilježen je u 13% bolesnika koji su primali efavirenz i u 7% u kontrolnoj skupini, a porast ALT-a više od pet puta iznad GGN zabilježen je u 20% bolesnika na efavirenz i u 7% bolesnika u kontrolnoj skupini. Među koinficiranim bolesnicima, 3% onih liječenih efavirenzom i 2% onih iz kontrolne skupine prekinulo je liječenje zbog poremećaja funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Pojedini bolesnici koji su slučajno uzeli dozu od 600 mg dvaput na dan prijavili su pojačanje simptoma živčanog sustava. Jedan je bolesnik imao nevoljne mišićne kontrakcije.

Liječenje predoziranja efavirenzom mora obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog statusa bolesnika. Kako bi se olakšalo uklanjanje neapsorbiranog efavirena može se primijeniti aktivni ugljen. Nema specifičnog antidota za predoziranje efavirenzom. Budući da se efavirenz u velikoj mjeri veže za proteine plazme, mala je vjerojatnost da bi se dijalizom uklonile značajne količine lijeka iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. ATK oznaka: J05A G03

Mehanizam djelovanja

Efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1 virusa. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1, bez značajne inhibicije reverzne transkriptaze HIV 2 i staničnih DNK polimeraza (α , β , γ ili δ).

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirena na QTc interval bio je procijenjen u otvorenom, pozitivnom i placebo kontroliranim ukriženom ispitivanju 3 vrste liječenja u 3 razdoblja s jednim fiksnim slijedom u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Srednja vrijednost C_{max} efavirena u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana bio je 2,25 puta veći od srednje vrijednosti C_{max} opažene u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirena i produljenja QTc intervala. Na temelju odnosa koncentracije i QTc intervala, srednja vrijednost produljenja QTc intervala i gornja granica raspona pouzdanosti od 90% iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6*6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

Antivirusna aktivnost

Slobodne koncentracije efavirena potrebne za 90 do 95%-tnu inhibiciju divljih tipova ili laboratorijskih i kliničkih izolata rezistentnih na zidovudin *in vitro* kretale su se između 0,46 i 6,8 nM u limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi i u kulturama makrofaga/monocita.

Rezistencija

U staničnim kulturama potentnost efavirena protiv virusnih inačica sa zamijenjenim aminokiselinama na mjestima 48, 108, 179, 181 ili 236 u reverznoj transkriptazi (RT), ili inačica sa zamijenjenim aminokiselinama u proteazi, bila je slična onoj zabilježenoj prema divljim sojevima virusa. Pojedinačne zamjene koje su uzrokovale najveću rezistenciju na efavirenz u staničnim kulturama odgovaraju zamjeni leucina izoleucinom na mjestu 100 (L100I, 17 do 22 puta veća rezistencija) i zamjeni lizina asparaginom na mjestu 103 (K103N, 18 do 33 puta veća rezistencija). Zabilježen je više nego 100-struki gubitak osjetljivosti protiv onih HIV inačica koje su pored drugih zamjena aminokiselina u reverznoj transkriptazi imale i zamjenu K103N.

K103N je bila najčešće zabilježena zamjena u reverznoj transkriptazi virusnih izolata u bolesnika koji su imali značajan povrat (*rebound*) virusnog opterećenja tijekom kliničkih ispitivanja primjene efavirena u kombinaciji s indinavirom ili zidovudinom + lamivudinom. Ova je mutacija zapažena u 90% bolesnika koji su primali efavirenz bez virološkog odgovora. Zabilježene su i zamjene u reverznoj transkriptazi na mjestima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali one su bile rjeđe i često su se javljale samo u kombinaciji s K103N. Na obrazac zamjena aminokiselina u reverznoj

transkriptazi udruženih s rezistencijom na efavirenz nije utjecao drugi antivirusni lijek koji se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom.

Križna rezistencija

Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin u staničnim kulturama pokazali su da zamjena K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI-ja. Dva od tri ispitana klinička izolata rezistentna na delavirdin bila su križno rezistentna na efavirenz i imala su zamjenu K103N. Treći izolat sa zamjenom na mjestu 236 u reverznoj transkriptazi nije bio križno rezistentan na efavirenz.

Virusni izolati dobiveni iz mononuklearnih stanica periferne krvi bolesnika u kojih je u kliničkim ispitivanjima izostao odgovor na liječenje efavirenzom (povrat virusnog opterećenja) ispitani su na osjetljivost na NNRTI-je. 13 izolata za koje je prethodno ustanovljeno da su rezistentni na efavirenz bilo je rezistentno i na nevirapin i delavirdin. U 5 od tih izolata rezistentnih na NNRTI ustanovljena je zamjena K103N ili zamjena valina izoleucinom na mjestu 108 (V108I) u reverznoj transkriptazi. 3 izolata dobivena od bolesnika u kojih je izostao odgovor na liječenje efavirenzom u staničnoj su kulturi i dalje bila osjetljiva na efavirenz, kao i na nevirapin i delavirdin.

Vrlo je mala vjerojatnost za križnu rezistenciju između efavirenta i inhibitora proteaze jer se vežu na različite ciljne enzime. Vjerojatnost križne rezistencije između efavirenta i NRTI-ja je mala jer imaju različita vezna mjesta i različite mehanizme djelovanja.

Klinička djelotvornost

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja efavirenta u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, kao što su osobe s < 50 CD4 stanica/mm³, niti u bolesnika koji su već primali inhibitore proteaze ili NNRTI-je. Klinička iskustva iz kontroliranih ispitivanja kombinacija koje su uključivale didanozin ili zalcitabin su ograničena.

Dva kontrolirana ispitivanja (006 i ACTG 364) u trajanju od oko godine dana u kojima je efavirenz primjenjivan u kombinaciji s NRTI-jima i/ili inhibitorima proteaze pokazale su smanjenje virusnoga opterećenja ispod granice određivanja metode i porast CD4 limfocita u bolesnika zaraženih HIV-om koji prethodno nisu primali antiretrovirusno liječenje, kao i u onih koji su primali NRTI-je. Ispitivanje 020 pokazalo je sličnu djelotvornost tijekom 24-tjedne primjene u bolesnika koji su već primali NRTI-je. U ovim je ispitivanjima efavirenz primjenjivan u dozi od 600 mg jedanput na dan, a doza indinavira bila je 1000 mg svakih 8 sati kad se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom, odnosno 800 mg svakih 8 sati kad se primjenjivao bez efavirenta. Doza nelfinavira bila je 750 mg triput na dan. U svakom od ovih ispitivanja davale su se standardne doze NRTI-ja svakih 12 sati.

U randomiziranom, otvorenom *ispitivanju 006* uspoređivao se učinak kombinacija efavirenz + zidovudin + lamivudin ili efavirenz + indinavir s kombinacijom indinavir + zidovudin + lamivudin u 1266 bolesnika koji prije ulaska u ispitivanje nisu primali efavirenz, lamivudin, NNRTI-je niti inhibitore proteaze. Srednja vrijednost početnog broja CD4 stanica iznosila je 341 stanica/mm³, a srednja početna vrijednost HIV-RNK bila je 60 250 kopija/ml. U Tablici 3 prikazani su rezultati djelotvornosti lijekova u ispitivanju 006 za podskupinu od 614 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje tijekom najmanje 48 tjedana. U analizi stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje (bolesnici koji nisu završili liječenje u analizi su smatrani neuspjehom; engl. *non-completer = failure* [NC=F]), za bolesnike koji su iz bilo kojeg razloga ranije prekinuli ispitivanje ili one koji su propustili jedno mjerenje vrijednosti HIV-RNK kojemu je prethodilo ili je nakon njega uslijedilo mjerenje s rezultatima iznad granice određivanja, smatralo se da imaju HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/ml u vrijeme propuštenog mjerenja.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 006

| Protokol liječenja ^d | n | Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi | | Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica/mm ³ (S.E.M. ^c) |
|---------------------------------|-----|--|---|--|
| | | < 400 kopija/ml (95% C.I. ^b) | <50 kopija/ml (95% C.I. ^b) | |
| | | 48 tjedana | 48 tjedana | 48 tjedana |
| EFV + ZDV + 3TC | 202 | 67% (60%, 73%) | 62% (55%, 69%) | 187 (11,8) |
| EFV + IDV | 206 | 54% (47%, 61%) | 48% (41%, 55%) | 177 (11,3) |
| IDV + ZDV + 3TC | 206 | 45% (38%, 52%) | 40% (34%, 47%) | 153 (12,3) |

^a NC = F, (non-completer = failure); nisu završili liječenje = neuspjeh.

^b C.I., interval pouzdanosti.

^c S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Dugoročni rezultati nakon 168 tjedana ispitivanja 006 (ispitivanje je završilo 160 bolesnika liječenih kombinacijom EFV + IDV, 196 bolesnika liječenih kombinacijom EFV + ZDV + 3TC te 127 bolesnika liječenih kombinacijom IDV + ZDV + 3TC) pokazuju održanost odgovora na liječenje s obzirom na udio bolesnika s HIV-RNK < 400 kopija/ml, HIV-RNK < 50 kopija/ml te s obzirom na srednju vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica.

U Tablici 4 prikazani su rezultati djelotvornosti u ispitivanjima ACTG 364 i 020. U ispitivanje ACTG 364 uključeno je 196 bolesnika koji su već primali NRTI-je, ali ne i inhibitore proteaze ili NNRTI-je. U ispitivanje 020 uključeno je 327 bolesnika koji su već primali NRTI-je, ali ne i inhibitore proteaze ili NNRTI-je. Liječnicima je bilo dopušteno da nakon uključivanja bolesnika u ispitivanje promijene protokol NRTI-jima. Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje bile su najveće među bolesnicima koji su promijenili NRTI.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ACTG 364 i 020

| Broj ispitivanja/ Protokoli liječenja ^b | n | Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi | | | | Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica | |
|---|-----|--|--------------------------|----------------|--------------------------|---|------------------------|
| | | % | (95% C.I. ^c) | % | (95% C.I. ^c) | stanica/mm ³ | (S.E.M. ^d) |
| Ispitivanje ACTG 364 48 tjedana | | < 500 kopija/ml | | < 50 kopija/ml | | | |
| EFV + NFV + NRTI | 65 | 70 | (59, 82) | --- | --- | 107 | (17,9) |
| EFV + NRTI | 65 | 58 | (46, 70) | --- | --- | 114 | (21,0) |
| NFV + NRTI | 66 | 30 | (19, 42) | --- | --- | 94 | (13,6) |
| Ispitivanje 020 24 tjedna | | < 400 kopija/ml | | < 50 kopija/ml | | | |
| EFV + IDV + NRTI | 157 | 60 | (52, 68) | 49 | (41, 58) | 104 | (9,1) |
| IDV + NRTI | 170 | 51 | (43, 59) | 38 | (30, 45) | 77 | (9,9) |

^a NC = F, nisu završili liječenje = neuspjeh.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; NFV, nelfinavir.

^c C.I., interval pouzdanosti za udio ispitanika koji su odgovorili na liječenje.

^d S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

---, nije analizirano.

Pedijatrijska populacija: u tijeku je ispitivanje ACTG 382, nekontrolirano ispitivanje u koje je uključeno 57 djece (3-16 godina) koja su već primala NRTI-je, a u kojem se ispituju farmakokinetika, antivirusno djelovanje i sigurnost primjene efavirenza u kombinaciji s nelfinavirom (20-30 mg/kg triput na dan) i jednim ili više NRTI-ja. Početna doza efavirenza odgovarala je dozi od 600 mg (prilagođeno prema izračunatoj veličini tijela na temelju tjelesne mase). Stopa ispitanika koji su odgovorili na liječenje, prema NC=F analizi postotka bolesnika koji su imali < 400 HIV-RNK kopija/ml plazme nakon 48 tjedana, bila je 60% (95%, C.I. 47, 72) te 53% (C.I. 40, 66), izračunato prema postotku bolesnika s < 50 HIV-RNK kopija/ml plazme. Srednja vrijednost broja CD4 stanica porasla je za $63 \pm 34,5$ stanica/mm³ u odnosu na početne vrijednosti. Trajanje odgovora na liječenje bilo je slično onom zabilježenom u odraslih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne koncentracije efavirenza u plazmi od 1,6-9,1 μ M dostignute su u nezaraženih dobrovoljaca do 5 sati nakon jednokratne primjene oralnih doza lijeka od 100 do 1600 mg. O dozi ovisno povišenje C_{max} i AUC zabilježeno je kod primjene doza do 1600 mg. Povišenja su bila manja od proporcionalnih, što upućuje na smanjenu apsorpciju lijeka pri višim dozama. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije lijeka u plazmi (3-5 sati) nije se mijenjalo kod višekratnog doziranja, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postizala se za 6-7 dana liječenja.

U bolesnika zaraženih HIV-om srednje vrijednosti C_{max} , C_{min} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže bile su linearne pri dnevnim dozama od 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} je iznosila $12,9 \pm 3,7$ μ M (29%) [srednja vrijednost \pm S.D. (% C.V.)], C_{min} $5,6 \pm 3,2$ μ M (57%), a AUC 184 ± 73 μ M h (40%).

Utjecaj hrane

Nakon primjene jednokratne doze od 600 mg efavirenz filmom obloženih tableta s punomasnim obrokom u nezaraženih dobrovoljaca AUC je porastao 28% (90% CI: 22-33%), a C_{max} 79% (90% CI: 58-102%) u usporedbi s primjenom lijeka natašte (vidjeti dio 4.4).

Distribucija

Efavirenz se u velikoj mjeri veže za proteine plazme u ljudi (približno 99,5-99,75%), pretežno za albumin. U bolesnika zaraženih HIV-1 virusom (n=9) koji su primali efavirenz u dozama od 200 do 600 mg jedanput na dan tijekom najmanje mjesec dana, koncentracije lijeka u cerebrospinalnoj tekućini kretale su se u rasponu od 0,26-1,19% (srednja vrijednost 0,69%) odgovarajućih koncentracija u plazmi. Taj je udio približno triput veći od udjela slobodne frakcije efavirenza (koja se ne veže za proteine) u plazmi.

Biotransformacija

Ispitivanja u ljudi i istraživanja *in vitro* na humanim jetrenim mikrosomima pokazala su da se efavirenz najvećim dijelom razgrađuje posredstvom sustava citokroma P450 do hidroksiliranih metabolita, nakon čega slijedi glukuronidacija ovih hidroksiliranih metabolita. Ti metaboliti u pravilu ne djeluju protiv HIV-1 virusa. Istraživanja *in vitro* pokazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi uključeni u metabolizam efavirenza te da efavirenz inhibira izoenzime citokroma P450 2C9, 2C19 i 3A4. U istraživanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo pri koncentracijama koje su bile znatno više od kliničkih.

Izloženost efavirenz u plazmi može biti povišena u bolesnika s homozigotnom G516T genskom inačicom izoenzima CYP2B6. Klinički značaj ove povezanosti nije poznat, međutim, ne može se isključiti mogućnost učestalijih i težih nuspojava povezanih s primjenom efavirenza.

Utvrđeno je da efavirenz inducira izoenzime CYP3A4 i CYP2B6, a time i vlastiti metabolizam, što u nekih bolesnika može biti klinički značajno. U nezaraženih je dobrovoljaca primjena višekratnih doza efavirensa od 200-400 mg na dan tijekom 10 dana dovela do manje akumulacije lijeka od predviđene (22-42% niže) i kraćeg terminalnog poluvremena u usporedbi s primjenom jednokratne doze (vidjeti niže). Utvrđeno je i da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (koji je supstrat za UGT1A1) smanjena je u prisustvu efavirensa (vidjeti dio 4.5, Tablicu 2). Iako podaci *in vitro* upućuju na to da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje proturječna izvješća i o povećanoj i o smanjenoj izloženosti supstratima tih enzima kod istodobne primjene s efavirensom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije razjašnjen.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dugo terminalno poluvrijeme eliminacije od najmanje 52 sata nakon primjene jednokratne doze, odnosno 40-55 sati nakon višekratne primjene. Približno 14-34% radioaktivno označenog efavirensa pronađeno je u mokraći, a manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju s primjenom jednokratne doze lijeka u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) poluvijek efavirensa bio je dvostruko dulji, što upućuje na mogućnost puno veće kumulacije lijeka. Ispitivanje s višekratnim dozama nije pokazalo značajan učinak na farmakokinetiku efavirensa u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo dovoljno podataka da bi se moglo odrediti utječe li umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) na farmakokinetiku efavirensa.

Spol, rasa, stariji bolesnici

Premda ograničeni podaci pokazuju da je izloženost efavirensu viša u žena, kao i u Azijata i bolesnika s tihooceanskim otoka, čini se da u njih ne postoji razlika u podnošljivosti efavirensa. Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

U 49 djece koja su primala efavirenz u dozi koja je odgovarala dozi od 600 mg (prilagođeno prema izračunatoj veličini tijela na temelju tjelesne težine) u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} je iznosio 14,1 μM , C_{min} 5,6 μM , a AUC 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Farmakokinetika efavirensa u djece bila je slična onoj u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uobičajeni testovi genotoksičnosti nisu pokazali mutagene niti klastogene učinke efavirensa.

U štakora je efavirenz inducirao resorpciju ploda. U ženki makaki majmuna koje su primale efavirenz zabilježene su malformacije u 3 od 20 plodova/novooakoćenih majmuna pri koncentraciji efavirensa u plazmi sličnoj onoj u ljudi. U jednog ploda opažene su anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, u drugog je zabilježena mikrooftalmija, a u trećega rascjep nepca. Nisu zabilježene malformacije ploda u ženki štakora i kunića koje su primale efavirenz.

Bilijarna hiperplazija opažena je u makaki majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut približno dvostruko viši prosječni AUC od onog u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka. Nakon prekida primjene lijeka bilijarna hiperplazija se povukla. U štakora je zapažena bilijarna fibroza. Nepostojane konvulzije zapažene su u nekih majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut 4 do 13 puta viši AUC u plazmi od onog u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istraživanja kancerogenosti pokazala su povećanu incidenciju jetrenih i plućnih tumora u ženki miševa, ali ne i u mužjaka. Nije poznat mehanizam nastajanja tumora, kao ni moguć značaj za primjenu u ljudi.

Istraživanja kancerogenosti u mužjaka miševa te u mužjaka i ženki štakora bila su negativna. Premda nije poznat kancerogeni potencijal u ljudi, ovi podaci pokazuju da je klinička korist primjene efavirenza veća od potencijalnog kancerogenog rizika za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete: karmelozanatrij, umrežena; celuloza, mikrokristalična; natrijev laurilsulfat; hidroksipropilceluloza; laktoza hidrat; magnezijev stearat

Film ovojnica: hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol 400; željezov oksid, žuti (E172); karnauba vosak

STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete: karmelozanatrij, umrežena; celuloza, mikrokristalična; natrijev laurilsulfat; hidroksipropilceluloza; laktoza hidrat; magnezijev stearat

Film ovojnica: hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol 400; željezov oksid, žuti (E172); karnauba vosak

STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete: karmelozanatrij, umrežena; celuloza, mikrokristalična; natrijev laurilsulfat; hidroksipropilceluloza; laktoza hidrat; magnezijev stearat

Film ovojnica: hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); makrogol 400; željezov oksid, žuti (E172); karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Za boce: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete

HDPE boce s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta.

STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete

HDPE boce s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta.

STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete

HDPE boce s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bocu s 90 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 30 mg/ml oralna otopina
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 30 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži benzoatnu kiselinu (E210) i benzilni alkohol (E1519).
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

180 ml oralne otopine
Oralna štrcaljka s nastavkom za bocu koji se utisne u grlo boce.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti oralnu otopinu unutar mjesec dana nakon prvog otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

STOCRIN 30 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 30 mg/ml oralna otopina
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 30 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži benzoatnu kiselinu (E210) i benzilni alkohol (E1519).
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

180 ml oralne otopine
Oralna štrcaljka s nastavkom za bocu koji se utisne u grlo boce.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti oralnu otopinu unutar mjesec dana nakon prvog otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

STOCRIN 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 600 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

STOCRIN 50 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 50 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

STOCRIN 200 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

STOCRIN 200 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/111/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Stocrin 30 mg/ml oralna otopina efavirenz

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Stocrin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin
3. Kako uzimati Stocrin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Stocrin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Stocrin i za što se koristi

Stocrin, koji sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). To je **antiretrovirusni lijek koji suzbija infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV)** tako što smanjuje količinu virusa u krvi. Uzimaju ga odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 3 godine i starija.

Liječnik Vam je propisao Stocrin jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa u krvi. To će Vam ojačati imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin

Nemojte uzimati Stocrin

- **ako ste alergični** na efavirenz ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- **ako imate tešku bolest jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što su promjene ritma ili brzine otkucaja srca, usporene otkucaje srca ili tešku bolest srca.**
- ako je netko od članova Vaše obitelji (roditelji, bake i djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog tegoba sa srcem ili su rođeni s bolešću srca.
- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi, kao što su kalij ili magnezij.
- **ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova (također vidjeti dio „Drugi lijekovi i Stocrin“):**

- **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)
- **bepiridil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloida** (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (za liječenje migrene i *cluster* glavobolja)
- **midazolam ili triazolam** (primjenjuju se za uspavlivanje)
- **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (za liječenje nekih psihičkih bolesti)
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe)
- **flekainid, metoprolol** (za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- **pojedine antibiotike** (makrolide, fluorokinolone, imidazol)
- **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
- **pojedine lijekove za liječenje malarije**
- **metadon** (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- **elbasvir/grazoprevir**.

Ako uzimate neke od ovih lijekova, o tome odmah obavijestite svog liječnika. Uzimanje ovih lijekova s lijekom Stocrin može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka Stocrin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Stocrin.

- **Stocrin se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom Stocrin započnete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje virusa, istodobno morate početi uzimati drugi lijek, koji do sada niste uzimali.
- **HIV virus možete prenijeti** čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Važno je primijeniti mjere opreza kako ne biste zarazili druge osobe spolnim kontaktom ili krvlju. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Ovaj lijek neće izliječiti HIV infekciju te se i dalje mogu nastaviti razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću.
- Morate ostati pod nadzorom svog liječnika dok uzimate Stocrin.
- **Obavijestite svog liječnika:**
 - **ako ste bolovali od psihičkih bolesti**, uključujući depresiju, ili ste bili ovisni o drogama ili alkoholu. Odmah obavijestite liječnika ako se osjećate depresivno, razmišljate o samoubojstvu ili imate neuobičajene misli (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*).
 - **ako ste nekada imali konvulzije (napadaje)** ili se liječite antikonvulzivnim lijekovima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda morati provjeriti razinu antikonvulzivnog lijeka u krvi kako bi bio siguran da se nije promijenila zbog uzimanja lijeka Stocrin. Liječnik Vam može propisati neki drugi antikonvulzivni lijek.
 - **ako ste imali bolest jetre, uključujući aktivni kronični hepatitis.** Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik za razvoj teških i potencijalno po život opasnih jetrenih poremećaja. Liječnik Vam može provesti krvne pretrage kako bi provjerio kako Vam radi jetra ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Stocrin** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati Stocrin*).
 - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.**

- **Nakon što počnete uzimati Stocrin, obratite pozornost na:**
 - **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 dana liječenja i obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
 - **znakove smetenosti, usporene misli i fizičke pokrete te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju).** Ove se nuspojave mogu pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Primijetite li bilo koje simptome, obavijestite svog liječnika.
 - **bilo kakve znakove kožnog osipa.** Ako opazite bilo kakve znakove jakog osipa s mjehurićima ili vrućicom, odmah prestanite uzimati Stocrin i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka Stocrin.
 - **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanja imunološkog odgovora koji omogućava tijelu da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li bilo kakve simptome infekcije, odmah obavijestite svog liječnika. Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.
 - **tegohe s kostima.** U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kostiju krvlju). Duljina trajanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaka immunosupresija, veći indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od brojnih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Stocrin se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 godine ili djecu tjelesne težine manje od 13 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način

Drugi lijekovi i Stocrin

Ne smijete uzimati Stocrin s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati Stocrin, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Moguće su interakcije lijeka Stocrin s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka Stocrin ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili provjeriti koncentracije lijeka u krvi.

Važno je da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- **druge lijekove koji se koriste u liječenju HIV infekcije:**
 - inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavinom pojačan atazanavir, sakvinavir ili fosamprenavir/sakvinavir. Liječnik može razmotriti mogućnost uvođenja nekog drugog lijeka ili promijeniti dozu inhibitora proteaze.
 - maravirok
 - kombinirana tableta koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir ne smije se uzimati s lijekom Stocrin, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka Stocrin.
- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir /voksilaprevir.
- **lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu i s AIDS-om povezan *Mycobacterium avium* kompleks:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik može razmotriti mogućnost promjene doze ili uvođenja nekog drugog antibiotika. Osim toga, liječnik Vam može propisati veću dozu lijeka Stocrin.
- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka Stocrin u krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, doza vorikonazola mora se povećati, a doza efavirensa mora se smanjiti. Najprije morate provjeriti sa svojim liječnikom.
 - itraconazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju itraconazola u krvi.
 - posakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: Stocrin može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi
 - atovakvon/progvaniol: Stocrin može smanjiti koncentraciju atovakvona/progvaniola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Stocrin može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka Stocrin. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.
- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.
- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.
- **sertralina** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.
- **bupropion** (lijek koji se koristi za liječenje depresije ili za pomoć pri prestanku pušenja): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu bupropiona.
- **diltiazem ili slične lijekove (koji se zovu blokatori kalcijevih kanala, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati Stocrin, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati Stocrin,

liječnik će Vam pažljivo nadzirati koncentraciju imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagođavati njihovu dozu.

- **hormonske kontraceptive, kao što su tablete za sprječavanje trudnoće, kontraceptivi u injekciji (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). Stocrin može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoće su nastupile u žena koje su uzimale Stocrin i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom Stocrin sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste za smanjivanje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **ekstrakti *Ginkga bilobe*** (biljni pripravak).
- **lijekovi koji utječu na srčani ritam:**
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje problema srčanog ritma:** kao što su flekainid ili metoprolol.
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje depresije** kao što su imipramin, amitriptilin ili klomipramin.
 - **antibiotici**, uključujući sljedeće tipove: makrolidi, fluorokinoloni ili imidazol.

Trudnoća i dojenje

Žene ne smiju zatrudnjati tijekom liječenja i 12 tjedana nakon završetka liječenja lijekom Stocrin. Vaš liječnik će možda zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni prije nego što počnete liječenje lijekom Stocrin.

Ako biste mogli zatrudnjati dok uzimate Stocrin, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (na primjer, prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer implantat ili injekcije). Efavirenz može ostati u krvi neko vrijeme nakon završetka liječenja. Stoga, morate nastaviti koristiti kontracepcijske metode kako je gore navedeno još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja lijeka Stocrin.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjati. Ako ste trudni, Stocrin smijete uzimati samo ako ste zajedno s liječnikom odlučili da je to neophodno. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

U neokočenih životinja i u djece žena koje su se u trudnoći liječile efavirenzom ili kombiniranim lijekom koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir opažene su ozbiljne urođene mane. Ako ste tijekom trudnoće uzimali Stocrin ili kombiniranu tabletu koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir, Vaš liječnik može zatražiti redovne krvne i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta.

Ne smijete dojiti Vaše dojenče ako uzimate Stocrin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Stocrin sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost. Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

Stocrin 30 mg/ml oralna otopina sadrži benzoatnu kiselinu

Ovaj lijek sadrži 1 mg benzoatne kiseline (E210) po ml.

Stocrin 30 mg/ml oralna otopina sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži do 0,816 mg benzilnog alkohola (E1519) po ml.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Stocrin

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

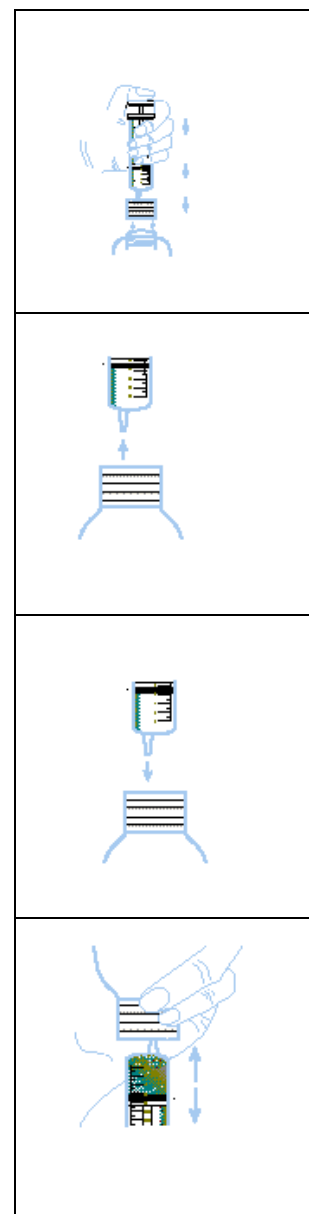
- Doza lijeka za odrasle je 24 ml jedanput na dan.
- Dozu lijeka Stocrin možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i Stocrin).
- Stocrin oralna otopina može se uzimati s hranom ili bez nje.

Doza Stocrin oralne otopine izražena u mg nije jednaka dozi Stocrin filmom obloženih tableta.

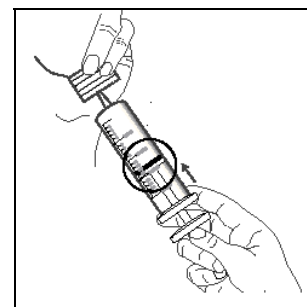
- Stocrin morate uzimati svaki dan.
- Stocrin nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. Stocrin se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a.

Dozu Stocrin oralne otopine morate odmjeriti pomoću štrcaljke za oralnu primjenu koja se nalazi u pakiranju.

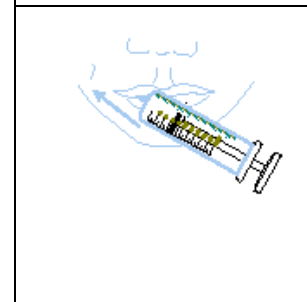
- Prilikom prve uporabe morate učvrstiti nastavak za bocu u grlo boce. Da biste to učinili, skinite sigurnosni zatvarač za djecu s boce i odstranite zaštitnu foliju. Nastavak za bocu, koji je već pričvršćen za mlaznicu štrcaljke, može se zatim namjestiti u grlo boce i čvrsto pritisnuti.
- Odvojite štrcaljku od nastavka za bocu. Nastavak mora biti čvrsto priljubljen uz grlo boce tako da se boca može ponovno zatvoriti bez skidanja nastavka.
- Držeći bocu uspravno, namjestite vrh štrcaljke u nastavak za bocu.
- Preokrenite bocu s nataknutom štrcaljkom. Jednom rukom čvrsto držite bocu i štrcaljku, a drugom povucite klip do malo iza oznake za potrebnu dozu. Ako se u štrcaljki pojave mjehurići zraka, držite bocu naopako i polako potisnite klip, a zatim ga ponovno povucite. Ponavljajte ovaj postupak sve dok u štrcaljki više ne bude mjehurića.



- Da biste točno odmjerili dozu, držite bocu preokrenutom i polako pritišćite klip sve dok se gornji rub crnoga prstena (rub bliži vrhu štrcaljke) ne poravna s oznakom doze. Okrenite bocu uspravno i izvadite štrcaljku. Obrišite nastavak za bocu i čvrsto je zatvorite zaštitnim zatvaračem.



- Prije primjene doze oralne otopine bolesnik mora uspravno sjediti ili stajati. Stavite vrh štrcaljke u usta i usmjerite ga prema obrazu. Klip pritišćite polako kako biste bolesniku dali dovoljno vremena da proguta lijek. Naglo uštrcavanje lijeka u usta može izazvati gušenje.



Nakon primjene namačite štrcaljku u toploj vodi s deterdžentom najmanje jednu minutu. Uvucite toplu vodu s deterdžentom u cijelu štrcaljku, a zatim je potpuno ispraznite. Ponovite ovaj postupak najmanje tri puta. Izvucite klip iz cilindra i temeljito isperite oba dijela pod mlazom tople vode. Ako neki dijelovi štrcaljke nisu čisti, ponovite postupak čišćenja prema uputama. Pustite da se dijelovi u potpunosti osuše prije nego što ih ponovno sastavite. Ne stavljajte štrcaljku u perilicu posuđa.

Primjena u djece i adolescenata

- Doza lijeka za djecu tjelesne težine 40 kg ili više je 24 ml jedanput na dan.
- Doza lijeka za djecu tjelesne težine manje od 40 kg računa se prema tjelesnoj težini djeteta i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

| Tjelesna težina (kg) | Stocrin oralna otopina (30 mg/ml) Doza (ml) | |
|-------------------------|--|--------------------|
| | 3 - < 5 godina | 5 godina i stariji |
| 13 do < 15 | 12 | 9 |
| 15 do < 20 | 13 | 10 |
| 20 do < 25 | 15 | 12 |
| 25 do < 32,5 | 17 | 15 |
| 32,5 do < 40 | - | 17 |
| ≥ 40 | - | 24 |

Ako uzmete više lijeka Stocrin nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka Stocrin, javite se liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Ponesite sa sobom bocu lijeka da lakše možete opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Stocrin

Pokušajte ne propustiti dozu lijeka. **Ako ipak propustite uzeti dozu**, sljedeću dozu uzmite što je prije moguće, ali nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Stocrin

Kad se Vaša zaliha lijeka Stocrin približi kraju, nabavite novo pakiranje od svog liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer ako prestanete uzimati lijek, makar i na kratko, količina virusa opet može porasti. Tada virus može postati otporniji na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV infekcije nije uvijek moguće procijeniti jesu li neke nuspojave nastale zbog primjene lijeka Stocrin ili drugih lijekova koji se istodobno uzimaju, ili zbog same HIV bolesti.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a su kožni osip i simptomi živčanog sustava.

Ako Vam se pojavi osip, obratite se svom liječniku jer neki osipi mogu biti ozbiljni. Međutim, u većini slučajeva osip se povuče, a da nije potrebno mijenjati terapiju lijekom Stocrin. Osip je bio češći u djece nego u odraslih liječenih lijekom Stocrin.

Simptomi živčanog sustava obično se pojavljuju na početku liječenja i u pravilu se smanjuju u prvih nekoliko tjedana. U jednom su se ispitivanju simptomi živčanog sustava često pojavljivali u prvih 1-3 sata nakon uzimanja doze lijeka. Ako se u Vas pojave opisani simptomi, liječnik Vam može predložiti da Stocrin uzimate prije spavanja. Neki bolesnici imaju ozbiljnije simptome koji mogu utjecati na raspoloženje ili sposobnost rasuđivanja. Neki bolesnici su počinili samoubojstvo. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Osim toga, neki simptomi živčanog sustava (npr. smetenost, usporene misli i fizički pokreti te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju)) mogu se pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka Stocrin pojave opisani simptomi ili bilo koja druga nuspojava.

Proljev se javio u djece koja su uzimala Stocrin oralnu otopinu i nelfinavir u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)

- kožni osip

Često (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)

- neuobičajeni snovi, poteškoće s koncentracijom, omaglica, glavobolja, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti triglicerida (masnih kiselina) u krvi

Manje često (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)

- nervoza, zaboravljivost, smetenost, napadaji, neuobičajene misli
- zamagljen vid
- osjećaj da se sve okreće ili tlo naginje (vrtoglavica)
- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače

- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može prouzročiti teške kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- žuta boja kože ili bjeloočnica, svrbež ili bolovi u trbuhu prouzročeni upalom jetre
- povećanje dojki u muškaraca
- ljutito ponašanje, promjene raspoloženja, vidno ili slušno opažanje pojava koje zapravo ne postoje (halucinacije), manija (psihičko stanje koje označavaju epizode pretjerane aktivnosti, ushita ili razdražljivosti), paranoja, suicidalne misli, katatonija (stanje u kojem je bolesnik neko vrijeme nepomičan i ne govori)
- zviždanje, zvonjava ili drugi uporno prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

Rijetko (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirensa nastupilo je zatajenje jetre, koje je u nekim slučajevima dovelo do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva radi se o bolesnicima s već postojećom bolešću jetre, ali je nekoliko slučajeva prijavljeno i u bolesnika koji nisu imali bolest jetre.
- neobjašnjivi osjećaj jada, koji nije povezan s halucinacijama, ali može biti teško jasno ili razumno razmišljati
- samoubojstvo

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Stocrin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Boca Stocrin oralne otopine mora se upotrijebiti unutar mjesec dana nakon prvoga otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Stocrin sadrži

- Jedan ml Stocrin oralne otopine sadrži 30 mg djelatne tvari efavirensa.
- Drugi sastojci su: trigliceridi srednje duljine lanca, benzoatna kiselina (E210) i aroma jagode/mente [sadrži benzilni alkohol (E1519) i propilenglikol (E1520)].

Kako Stocrin izgleda i sadržaj pakiranja

Stocrin 30 mg/ml oralna otopina dostupna je u boci od 180 ml. U kutiji je priložena oralna štrcaljka s nastavkom za bocu koji se utisne u grlo boce.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme B.V.

Proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Waarderweg 39
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Stocrin 600 mg filmom obložene tablete efavirenz

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Stocrin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin
3. Kako uzimati Stocrin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Stocrin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Stocrin i za što se koristi

Stocrin, koji sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). To je **antiretrovirusni lijek koji suzbija infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV)** tako što smanjuje količinu virusa u krvi. Uzimaju ga odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 3 godine i starija.

Liječnik Vam je propisao Stocrin jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa u krvi. To će Vam ojačati imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin

Nemojte uzimati Stocrin

- **ako ste alergični** na efavirenz ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- **ako imate tešku bolest jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što su promjene ritma ili brzine otkucaja srca, usporene otkucaje srca ili tešku bolest srca.**
- ako je netko od članova Vaše obitelji (roditelji, bake i djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog tegoba sa srcem ili su rođeni s bolešću srca.
- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi, kao što su kalij ili magnezij.

- **ako trenutno uzimate neki** od sljedećih lijekova (također vidjeti dio „Drugi lijekovi i Stocrin“):
 - **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)
 - **bepriđil** (za liječenje bolesti srca)
 - **cisapriđ** (za liječenje žgaravice)
 - **ergot alkaloida** (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (za liječenje migrene i *cluster* glavobolja)
 - **midazolam ili triazolam** (primjenjuju se za uspavlјivanje)
 - **pimozid** (za liječenje nekih psihičkih bolesti)
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe)
 - **flekainid, metoprolol** (za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
 - **pojedine antibiotike** (makrolide, fluorokinolone, imidazol)
 - **lijekove za liječenje glјivičnih infekcija koji sadrže triazol**
 - pojedine **lijekove za liječenje malarije**
 - **metadon** (za liječenje ovisnosti o opijatima)
 - **elbasvir/grazoprevir**.

Ako uzimate neke od ovih lijekova, o tome odmah obavijestite svog liječnika. Uzimanje ovih lijekova s lijekom Stocrin može stvoriti mogućnost za nastup ozbilјnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka Stocrin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Stocrin.

- **Stocrin se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom Stocrin započinjete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje virusa, istodobno morate početi uzimati drugi lijek, koji do sada niste uzimali.
- **HIV virus možete prenijeti** čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Važno je primijeniti mjere opreza kako ne biste zarazili druge osobe spolnim kontaktom ili krvlju. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Ovaj lijek neće izliječiti HIV infekciju te se i dalje mogu nastaviti razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću.
- Morate ostati pod nadzorom svog liječnika dok uzimate Stocrin.
- **Obavijestite svog liječnika:**
 - **ako ste bolovali od psihičkih bolesti**, uključujući depresiju, ili ste bili ovisni o drogama ili alkoholu. Odmah obavijestite liječnika ako se osjećate depresivno, razmišljate o samoubojstvu ili imate neuobičajene misli (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*).
 - **ako ste nekada imali konvulzije (napadaje)** ili se liječite antikonvulzivnim lijekovima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda morati provjeriti razinu antikonvulzivnog lijeka u krvi kako bi bio siguran da se nije promijenila zbog uzimanja lijeka Stocrin. Liječnik Vam može propisati neki drugi antikonvulzivni lijek.
 - **ako ste imali bolest jetre, uključujući aktivni kronični hepatitis.** Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik za razvoj teških i potencijalno po život opasnih jetrenih poremećaja. Liječnik Vam može provesti krvne pretrage kako bi provjerio kako Vam radi jetra ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Stocrin** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati Stocrin*).

- ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.
- Nakon što počnete uzimati Stocrin, obratite pozornost na:
 - znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove. Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 dana liječenja i obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
 - znakove smetenosti, usporene misli i fizičke pokrete te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju). Ove se nuspojave mogu pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Primijetite li bilo koje simptome, obavijestite svog liječnika.
 - bilo kakve znakove kožnog osipa. Ako opazite bilo kakve znakove jakog osipa s mjehurićima ili vrućicom, odmah prestanite uzimati Stocrin i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka Stocrin.
 - bilo kakve znakove upale ili infekcije. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanja imunološkog odgovora koji omogućava tijelu da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li bilo kakve simptome infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.
Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.
 - tegobe s kostima. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kostiju krvlju). Duljina trajanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaka imunosupresija, veći indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od brojnih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Stocrin se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 godine ili djecu tjelesne težine manje od 13 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način.

Drugi lijekovi i Stocrin

Ne smijete uzimati Stocrin s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati Stocrin, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Moguće su interakcije lijeka Stocrin s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka Stocrin ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili provjeriti koncentracije lijeka u krvi. **Važno je da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:**

- **druge lijekove koji se koriste u liječenju HIV infekcije:**
 - inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavinom pojačan atazanavir, sakvinavir ili fosamprenavir/sakvinavir. Liječnik može razmotriti mogućnost uvođenja nekog drugog lijeka ili promijeniti dozu inhibitora proteaze.
 - maravirok
 - kombinirana tableta koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir ne smije se uzimati s lijekom Stocrin, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka Stocrin.

- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir /voksilaprevir.

- **lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu i s AIDS-om povezan *Mycobacterium avium* kompleks:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik može razmotriti mogućnost promjene doze ili uvođenja nekog drugog antibiotika. Osim toga, liječnik Vam može propisati veću dozu lijeka Stocrin.

- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka Stocrin u krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, doza vorikonazola mora se povećati, a doza efavirenza mora se smanjiti. Najprije morate provjeriti sa svojim liječnikom.
 - itrakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju itrakonazola u krvi.
 - posakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.

- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: Stocrin može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi.
 - atovakvon/progvaniol: Stocrin može smanjiti koncentraciju atovakvona/progvaniola u krvi.

- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Stocrin može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka Stocrin. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.

- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.

- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.

- **sertralin** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.

- **bupropion** (lijek koji se koristi za liječenje depresije ili za pomoć pri prestanku pušenja): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu bupropiona.

- **diltiazem ili slične lijekove (koji se zovu blokatori kalcijevih kanala, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati Stocrin, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati Stocrin, liječnik će Vam pažljivo nadzirati koncentraciju imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagođavati njihovu dozu.
- **hormonske kontraceptive, kao što su tablete za sprječavanje trudnoće, kontraceptivi u injekciji (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). Stocrin može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoće su nastupile u žena koje su uzimale Stocrin i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom Stocrin sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste za smanjivanje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **ekstrakti *Ginkga bilobe*** (biljni pripravak).
- **lijekovi koji utječu na srčani ritam:**
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje problema srčanog ritma:** kao što su flekainid ili metoprolol.
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje depresije** kao što su imipramin, amitriptilin ili klomipramin.
 - **antibiotici**, uključujući sljedeće tipove: makrolidi, fluorokinoloni ili imidazol.

Stocrin s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka Stocrin na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka Stocrin treba izbjegavati sok od grejpfruta.

Trudnoća i dojenje

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja i 12 tjedana nakon završetka liječenja lijekom Stocrin. Vaš liječnik će možda zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni prije nego što počnete liječenje lijekom Stocrin.

Ako biste mogli zatrudnjeti dok uzimate Stocrin, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (na primjer prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer implantat ili injekcije). Efavirenz može ostati u krvi neko vrijeme nakon završetka liječenja. Stoga, morate nastaviti koristiti kontracepcijske metode kako je gore navedeno još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja lijeka Stocrin.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti. Ako ste trudni, Stocrin smijete uzimati samo ako ste zajedno s liječnikom odlučili da je to neophodno. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

U neokoćenih životinja i u djece žena koje su se u trudnoći liječile efavirenzom ili kombiniranim lijekom koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir opažene su ozbiljne urođene mane. Ako ste tijekom trudnoće uzimali Stocrin ili kombiniranu tabletu koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir, Vaš liječnik može zatražiti redovne krvne i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta.

Ne smijete dojiti Vaše dojenče ako uzimate Stocrin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Stocrin sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost. Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

Stocrin sadrži laktozu u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Osobe koje ne podnose šećere mogu uzimati Stocrin oralnu otopinu, koja ne sadrži laktozu.

Stocrin u dozi od 600 mg sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 600 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Stocrin

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka Stocrin možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i Stocrin).
- Stocrin se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati Stocrin na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (na primjer omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se tabletu progutati cijelu s vodom.
- Stocrin morate uzimati svaki dan.
- Stocrin nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. Stocrin se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV virusa.

Primjena u djece i adolescenata

- Doza lijeka za djecu tjelesne težine 40 kg ili više je 600 mg jedanput na dan.
- Doza lijeka za djecu tjelesne težine manje od 40 kg računa se prema tjelesnoj težini djeteta i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

| Tjelesna težina (kg) | Stocrin Doza (mg)* |
|----------------------|--------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |

*dostupne su Stocrin 50 mg, 200 mg i 600 mg filmom obložene tablete

Ako uzmete više lijeka Stocrin nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka Stocrin, javite se liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Ponesite sa sobom bocu lijeka da lakše možete opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Stocrin

Pokušajte ne propustiti dozu lijeka. **Ako ipak propustite uzeti dozu,** sljedeću dozu uzmite što je prije moguće, ali nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Stocrin

Kad se Vaša zaliha lijeka Stocrin približi kraju, nabavite novo pakiranje od svog liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer ako prestanete uzimati lijek, makar i na kratko, količina virusa opet može porasti. Tada virus može postati otporniji na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV infekcije nije uvijek moguće procijeniti jesu li neke nuspojave nastale zbog primjene lijeka Stocrin ili drugih lijekova koji se istodobno uzimaju, ili zbog same HIV bolesti.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a su kožni osip i simptomi živčanog sustava.

Ako Vam se pojavi osip, obratite se svom liječniku jer neki osipi mogu biti ozbiljni. Međutim, u većini slučajeva osip se povuče, a da nije potrebno mijenjati terapiju lijekom Stocrin. Osip je bio češći u djece nego u odraslih liječenih lijekom Stocrin.

Simptomi živčanog sustava obično se pojavljuju na početku liječenja i u pravilu se smanjuju u prvih nekoliko tjedana. U jednom su se ispitivanju simptomi živčanog sustava često pojavljivali u prvih 1-3 sata nakon uzimanja doze lijeka. Ako se u Vas pojave opisani simptomi, liječnik Vam može predložiti da Stocrin uzimate prije spavanja i na prazan želudac. Neki bolesnici imaju ozbiljnije simptome koji mogu utjecati na raspoloženje ili sposobnost rasuđivanja. Neki bolesnici su počinili samoubojstvo. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Osim toga, neki simptomi živčanog sustava (npr. smetenost, usporene misli i fizički pokreti te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju)) mogu se pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka Stocrin pojave opisani simptomi ili bilo koja druga nuspojava.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)

- kožni osip

Često (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)

- neuobičajeni snovi, poteškoće s koncentracijom, omaglica, glavobolja, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u truhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti triglicerida (masnih kiselina) u krvi

Manje često (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)

- nervoza, zaboravljivost, smetenost, napadaji, neuobičajene misli
- zamagljen vid

- osjećaj da se sve okreće ili tlo naginje (vrtoglavica)
- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače
- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može prouzročiti teške kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- žuta boja kože ili bjeloočnica, svrbež ili bolovi u trbuhu prouzročeni upalom jetre
- povećanje dojki u muškaraca
- ljutito ponašanje, promjene raspoloženja, vidno ili slušno opažanje pojava koje zapravo ne postoje (halucinacije), manija (psihičko stanje koje označavaju epizode pretjerane aktivnosti, ushita ili razdražljivosti), paranoja, suicidalne misli, katonija (stanje u kojem je bolesnik neko vrijeme nepomičan i ne govori)
- zviždanje, zvonjava ili drugi uporno prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

Rijetko (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirenza nastupilo je zatajenje jetre, koje je u nekim slučajevima dovelo do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva radi se o bolesnicima s već postojećom bolešću jetre, ali je nekoliko slučajeva prijavljeno i u bolesnika koji nisu imali bolest jetre.
- neobjašnjivi osjećaj jada, koji nije povezan s halucinacijama, ali može biti teško jasno ili razumno razmišljati
- samoubojstvo

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Stocrin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Stocrin sadrži

- Jedna Stocrin filmom obložena tableta sadrži 600 mg djelatne tvari efavirenza.
- Drugi sastojci u jezgri tablete su: umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza hidrat i magnezijev stearat.
- Film ovojnica sadrži: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, žuti željezov oksid (E172) i karnauba vosak.

Kako Stocrin izgleda i sadržaj pakiranja

Stocrin 600 mg filmom obložene tablete dostupne su u boci sa 30 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Stocrin 50 mg filmom obložene tablete efavirenz

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Stocrin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin
3. Kako uzimati Stocrin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Stocrin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Stocrin i za što se koristi

Stocrin, koji sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). To je **antiretrovirusni lijek koji suzbija infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV)** tako što smanjuje količinu virusa u krvi. Uzimaju ga odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 3 godine i starija.

Liječnik Vam je propisao Stocrin jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa u krvi. To će Vam ojačati imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin

Nemojte uzimati Stocrin

- **ako ste alergični** na efavirenz ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- **ako imate tešku bolest jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što su promjene ritma ili brzine otkucaja srca, usporene otkucaje srca ili tešku bolest srca.**
- ako je netko od članova Vaše obitelji (roditelji, bake i djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog tegoba sa srcem ili su rođeni s bolešću srca.
- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi, kao što su kalij ili magnezij.
- **ako trenutno uzimate neki** od sljedećih lijekova (također vidjeti dio „Drugi lijekovi i Stocrin“):

- **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)
- **bepriidil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloid**e (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (za liječenje migrene i *cluster* glavobolja)
- **midazolam ili triazolam** (primjenjuju se za uspavlivanje)
- **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (za liječenje nekih psihičkih bolesti)
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe)
- **flekainid, metoprolol** (za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- **pojedine antibiotike** (makrolide, fluorokinolone, imidazol)
- **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
- pojedine **lijekove za liječenje malarije**
- **metadon** (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- **elbasvir/grazoprevir**.

Ako uzimate neke od ovih lijekova, o tome odmah obavijestite svog liječnika. Uzimanje ovih lijekova s lijekom Stocrin može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka Stocrin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Stocrin.

- **Stocrin se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom Stocrin započinjete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje virusa, istodobno morate početi uzimati drugi lijek, koji do sada niste uzimali.
- **HIV virus možete prenijeti** čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Važno je primijeniti mjere opreza kako ne biste zarazili druge osobe spolnim kontaktom ili krvlju. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Ovaj lijek neće izliječiti HIV infekciju te se i dalje mogu nastaviti razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću.
- Morate ostati pod nadzorom svog liječnika dok uzimate Stocrin.
- **Obavijestite svog liječnika:**
 - **ako ste bolovali od psihičkih bolesti**, uključujući depresiju, ili ste bili ovisni o drogama ili alkoholu. Odmah obavijestite liječnika ako se osjećate depresivno, razmišljate o samoubojstvu ili imate neuobičajene misli (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*).
 - **ako ste nekada imali konvulzije (napadaje)** ili se liječite antikonvulzivnim lijekovima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda morati provjeriti razinu antikonvulzivnog lijeka u krvi kako bi bio siguran da se nije promijenila zbog uzimanja lijeka Stocrin. Liječnik Vam može propisati neki drugi antikonvulzivni lijek.
 - **ako ste imali bolest jetre, uključujući aktivni kronični hepatitis.** Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik za razvoj teških i potencijalno po život opasnih jetrenih poremećaja. Liječnik Vam može provesti krvne pretrage kako bi provjerio kako Vam radi jetra ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Stocrin** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati Stocrin*).

- ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.
- Nakon što počnete uzimati Stocrin, obratite pozornost na:
 - znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove. Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 dana liječenja i obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
 - znakove smetenosti, usporene misli i fizičke pokrete te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju). Ove se nuspojave mogu pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Primijetite li bilo koje simptome, obavijestite svog liječnika.
 - bilo kakve znakove kožnog osipa. Ako opazite bilo kakve znakove jakog osipa s mjehurićima ili vrućicom, odmah prestanite uzimati Stocrin i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka Stocrin.
 - bilo kakve znakove upale ili infekcije. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanja imunološkog odgovora koji omogućava tijelu da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li bilo kakve simptome infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.
Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.
 - tegobe s kostima. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kostiju krvlju). Duljina trajanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaka imunosupresija, veći indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od brojnih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Stocrin se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 godine ili djecu tjelesne težine manje od 13 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način.

Drugi lijekovi i Stocrin

Ne smijete uzimati Stocrin s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati Stocrin, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Moguće su interakcije lijeka Stocrin s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka Stocrin ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili provjeriti koncentracije lijeka u krvi. **Važno je da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:**

- **druge lijekove koji se koriste u liječenju HIV infekcije:**
 - inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavinom pojačan atazanavir, sakvinavir ili fosamprenavir/sakvinavir. Liječnik može razmotriti mogućnost uvođenja nekog drugog lijeka ili promijeniti dozu inhibitora proteaze.
 - maravirok
 - kombinirana tableta koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir ne smije se uzimati s lijekom Stocrin, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka Stocrin.

- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir /voksilaprevir.

- **lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu i s AIDS-om povezan *Mycobacterium avium* kompleks:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik može razmotriti mogućnost promjene doze ili uvođenja nekog drugog antibiotika. Osim toga, liječnik Vam može propisati veću dozu lijeka Stocrin.

- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka Stocrin u krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, doza vorikonazola mora se povećati, a doza efavirenza mora se smanjiti. Najprije morate provjeriti sa svojim liječnikom.
 - itrakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju itrakonazola u krvi.
 - posakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.

- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: Stocrin može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi.
 - atovakvon/progvanil: Stocrin može smanjiti koncentraciju atovakvona/progvanila u krvi.

- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Stocrin može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka Stocrin. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.

- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.

- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.

- **sertralin** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.

- **bupropion** (lijek koji se koristi za liječenje depresije ili za pomoć pri prestanku pušenja): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu bupropiona.

- **diltiazem ili slične lijekove (koji se zovu blokatori kalcijevih kanala, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati Stocrin, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati Stocrin, liječnik će Vam pažljivo nadzirati koncentraciju imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagođavati njihovu dozu.
- **hormonske kontraceptive, kao što su tablete za sprječavanje trudnoće, kontraceptivi u injekciji (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). Stocrin može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoće su nastupile u žena koje su uzimale Stocrin i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom Stocrin sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste za smanjivanje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **ekstrakti *Ginkga bilobe*** (biljni pripravak).
- **lijekovi koji utječu na srčani ritam:**
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje problema srčanog ritma:** kao što su flekainid ili metoprolol.
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje depresije** kao što su imipramin, amitriptilin ili klomipramin.
 - **antibiotici**, uključujući sljedeće tipove: makrolidi, fluorokinoloni ili imidazol.

Stocrin s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka Stocrin na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka Stocrin treba izbjegavati sok od grejpfruta.

Trudnoća i dojenje

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja i 12 tjedana nakon završetka liječenja lijekom Stocrin. Vaš liječnik će možda zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni prije nego što počnete liječenje lijekom Stocrin.

Ako biste mogli zatrudnjeti dok uzimate Stocrin, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (na primjer prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer implantat ili injekcije). Efavirenz može ostati u krvi neko vrijeme nakon završetka liječenja. Stoga, morate nastaviti koristiti kontracepcijske metode kako je gore navedeno još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja lijeka Stocrin.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti. Ako ste trudni, Stocrin smijete uzimati samo ako ste zajedno s liječnikom odlučili da je to neophodno. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

U neokočenih životinja i u djece žena koje su se u trudnoći liječile efavirenzom ili kombiniranim lijekom koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir opažene su ozbiljne urođene mane. Ako ste tijekom trudnoće uzimali Stocrin ili kombiniranu tabletu koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir, Vaš liječnik može zatražiti redovne krvne i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta.

Ne smijete dojit Vaše dojenče ako uzimate Stocrin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Stocrin sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost. Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

Stocrin sadrži laktozu u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Osobe koje ne podnose šećere mogu uzimati Stocrin oralnu otopinu, koja ne sadrži laktozu.

Stocrin u dozi od 600 mg sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 600 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Stocrin

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka Stocrin možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i Stocrin).
- Stocrin se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati Stocrin na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (na primjer omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se tabletu progutati cijelu s vodom.
- Stocrin morate uzimati svaki dan.
- Stocrin nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. Stocrin se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV virusa.

Primjena u djece i adolescenata

- Doza lijeka za djecu tjelesne težine 40 kg ili više je 600 mg jedanput na dan.
- Doza lijeka za djecu tjelesne težine manje od 40 kg računa se prema tjelesnoj težini djeteta i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

| Tjelesna težina (kg) | Stocrin Doza (mg)* |
|----------------------|--------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |

*dostupne su Stocrin 50 mg, 200 mg i 600 mg filmom obložene tablete

Ako uzmete više lijeka Stocrin nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka Stocrin, javite se liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Ponesite sa sobom bocu lijeka da lakše možete opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Stocrin

Pokušajte ne propustiti dozu lijeka. **Ako ipak propustite uzeti dozu**, sljedeću dozu uzmite što je prije moguće, ali nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Stocrin

Kad se Vaša zaliha lijeka Stocrin približi kraju, nabavite novo pakiranje od svog liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer ako prestanete uzimati lijek, makar i na kratko, količina virusa opet može porasti. Tada virus može postati otporniji na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV infekcije nije uvijek moguće procijeniti jesu li neke nuspojave nastale zbog primjene lijeka Stocrin ili drugih lijekova koji se istodobno uzimaju, ili zbog same HIV bolesti.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a su kožni osip i simptomi živčanog sustava.

Ako Vam se pojavi osip, obratite se svom liječniku jer neki osipi mogu biti ozbiljni. Međutim, u većini slučajeva osip se povuče, a da nije potrebno mijenjati terapiju lijekom Stocrin. Osip je bio češći u djece nego u odraslih liječenih lijekom Stocrin.

Simptomi živčanog sustava obično se pojavljuju na početku liječenja i u pravilu se smanjuju u prvih nekoliko tjedana. U jednom su se ispitivanju simptomi živčanog sustava često pojavljivali u prvih 1-3 sata nakon uzimanja doze lijeka. Ako se u Vas pojave opisani simptomi, liječnik Vam može predložiti da Stocrin uzimate prije spavanja i na prazan želudac. Neki bolesnici imaju ozbiljnije simptome koji mogu utjecati na raspoloženje ili sposobnost rasuđivanja. Neki bolesnici su počinili samoubojstvo. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Osim toga, neki simptomi živčanog sustava (npr. smetenost, usporene misli i fizički pokreti te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju)) mogu se pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka Stocrin pojave opisani simptomi ili bilo koja druga nuspojava.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)

- kožni osip

Često (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)

- neuobičajeni snovi, poteškoće s koncentracijom, omaglica, glavobolja, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u truhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti triglicerida (masnih kiselina) u krvi

Manje često (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)

- nervoza, zaboravljivost, smetenost, napadaji, neuobičajene misli
- zamagljen vid

- osjećaj da se sve okreće ili tlo naginje (vrtoglavica)
- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače
- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može prouzročiti teške kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- žuta boja kože ili bjeloočnica, svrbež ili bolovi u trbuhu prouzročeni upalom jetre
- povećanje dojki u muškaraca
- ljutito ponašanje, promjene raspoloženja, vidno ili slušno opažanje pojava koje zapravo ne postoje (halucinacije), manija (psihičko stanje koje označavaju epizode pretjerane aktivnosti, ushita ili razdražljivosti), paranoja, suicidalne misli, katonija (stanje u kojem je bolesnik neko vrijeme nepomičan i ne govori)
- zviždanje, zvonjava ili drugi uporno prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

Rijetko (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirena nastupilo je zatajenje jetre, koje je u nekim slučajevima dovelo do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva radi se o bolesnicima s već postojećom bolešću jetre, ali je nekoliko slučajeva prijavljeno i u bolesnika koji nisu imali bolest jetre.
- neobjašnjivi osjećaj jada, koji nije povezan s halucinacijama, ali može biti teško jasno ili razumno razmišljati
- samoubojstvo

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Stocrin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Stocrin sadrži

- Jedna Stocrin filmom obložena tableta sadrži 50 mg djelatne tvari efavirena.
- Drugi sastojci u jezgri tablete su: umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza hidrat i magnezijev stearat.
- Film ovojnica sadrži: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, žuti željezov oksid (E172) i karnauba vosak.

Kako Stocrin izgleda i sadržaj pakiranja

Stocrin 50 mg filmom obložene tablete dostupne su u boci sa 30 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Stocrin 200 mg filmom obložene tablete efavirenz

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Stocrin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin
3. Kako uzimati Stocrin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Stocrin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Stocrin i za što se koristi

Stocrin, koji sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). To je **antiretrovirusni lijek koji suzbija infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV)** tako što smanjuje količinu virusa u krvi. Uzimaju ga odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 3 godine i starija.

Liječnik Vam je propisao Stocrin jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa u krvi. To će Vam ojačati imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Stocrin

Nemojte uzimati Stocrin

- **ako ste alergični** na efavirenz ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- **ako imate tešku bolest jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što su promjene ritma ili brzine otkucaja srca, usporene otkucaje srca ili tešku bolest srca.**
- ako je netko od članova Vaše obitelji (roditelji, bake i djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog tegoba sa srcem ili su rođeni s bolešću srca.
- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi, kao što su kalij ili magnezij.
- **ako trenutno uzimate neki** od sljedećih lijekova (također vidjeti dio „Drugi lijekovi i Stocrin“):

- **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)
- **bepriidil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloid**e (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (za liječenje migrene i *cluster* glavobolja)
- **midazolam ili triazolam** (primjenjuju se za uspavlivanje)
- **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (za liječenje nekih psihičkih bolesti)
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe)
- **flekainid, metoprolol** (za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- **pojedine antibiotike** (makrolide, fluorokinolone, imidazol)
- **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
- pojedine **lijekove za liječenje malarije**
- **metadon** (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- **elbasvir/grazoprevir**.

Ako uzimate neke od ovih lijekova, o tome odmah obavijestite svog liječnika. Uzimanje ovih lijekova s lijekom Stocrin može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka Stocrin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Stocrin.

- **Stocrin se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom Stocrin započinjete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje virusa, istodobno morate početi uzimati drugi lijek, koji do sada niste uzimali.
- **HIV virus možete prenijeti** čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Važno je primijeniti mjere opreza kako ne biste zarazili druge osobe spolnim kontaktom ili krvlju. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Ovaj lijek neće izliječiti HIV infekciju te se i dalje mogu nastaviti razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću.
- Morate ostati pod nadzorom svog liječnika dok uzimate Stocrin.
- **Obavijestite svog liječnika:**
 - **ako ste bolovali od psihičkih bolesti**, uključujući depresiju, ili ste bili ovisni o drogama ili alkoholu. Odmah obavijestite liječnika ako se osjećate depresivno, razmišljate o samoubojstvu ili imate neuobičajene misli (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*).
 - **ako ste nekada imali konvulzije (napadaje)** ili se liječite antikonvulzivnim lijekovima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda morati provjeriti razinu antikonvulzivnog lijeka u krvi kako bi bio siguran da se nije promijenila zbog uzimanja lijeka Stocrin. Liječnik Vam može propisati neki drugi antikonvulzivni lijek.
 - **ako ste imali bolest jetre, uključujući aktivni kronični hepatitis.** Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik za razvoj teških i potencijalno po život opasnih jetrenih poremećaja. Liječnik Vam može provesti krvne pretrage kako bi provjerio kako Vam radi jetra ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Stocrin** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati Stocrin*).

- ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.
- Nakon što počnete uzimati Stocrin, obratite pozornost na:
 - znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove. Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 dana liječenja i obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
 - znakove smetenosti, usporene misli i fizičke pokrete te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju). Ove se nuspojave mogu pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Primijetite li bilo koje simptome, obavijestite svog liječnika.
 - bilo kakve znakove kožnog osipa. Ako opazite bilo kakve znakove jakog osipa s mjehurićima ili vrućicom, odmah prestanite uzimati Stocrin i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka Stocrin.
 - bilo kakve znakove upale ili infekcije. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanja imunološkog odgovora koji omogućava tijelu da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li bilo kakve simptome infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.
Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.
 - tegobe s kostima. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kostiju krvlju). Duljina trajanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaka imunosupresija, veći indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od brojnih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Stocrin se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 godine ili djecu tjelesne težine manje od 13 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način.

Drugi lijekovi i Stocrin

Ne smijete uzimati Stocrin s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati Stocrin, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Moguće su interakcije lijeka Stocrin s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka Stocrin ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili provjeriti koncentracije lijeka u krvi. **Važno je da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:**

- **druge lijekove koji se koriste u liječenju HIV infekcije:**
 - inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavinom pojačan atazanavir, sakvinavir ili fosamprenavir/sakvinavir. Liječnik može razmotriti mogućnost uvođenja nekog drugog lijeka ili promijeniti dozu inhibitora proteaze.
 - maravirok
 - kombinirana tableta koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir ne smije se uzimati s lijekom Stocrin, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka Stocrin.

- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir /voksilaprevir.

- **lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu i s AIDS-om povezan *Mycobacterium avium* kompleks:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik može razmotriti mogućnost promjene doze ili uvođenja nekog drugog antibiotika. Osim toga, liječnik Vam može propisati veću dozu lijeka Stocrin.

- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka Stocrin u krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, doza vorikonazola mora se povećati, a doza efavirenza mora se smanjiti. Najprije morate provjeriti sa svojim liječnikom.
 - itrakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju itrakonazola u krvi.
 - posakonazol. Stocrin može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.

- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: Stocrin može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi
 - atovakvon/progvaniol: Stocrin može smanjiti koncentraciju atovakvona/progvaniola u krvi.

- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Stocrin može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka Stocrin. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.

- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.

- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.

- **sertralin** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.

- **bupropion** (lijek koji se koristi za liječenje depresije ili za pomoć pri prestanku pušenja): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu bupropiona.

- **diltiazem ili slične lijekove (koji se zovu blokatori kalcijevih kanala, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati Stocrin, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati Stocrin, liječnik će Vam pažljivo nadzirati koncentraciju imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagođavati njihovu dozu.
- **hormonske kontraceptive, kao što su tablete za sprječavanje trudnoće, kontraceptivi u injekciji (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). Stocrin može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoće su nastupile u žena koje su uzimale Stocrin i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom Stocrin sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste za smanjivanje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **ekstrakti *Ginkga bilobe*** (biljni pripravak).
- **lijekovi koji utječu na srčani ritam:**
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje problema srčanog ritma:** kao što su flekainid ili metoprolol.
 - **lijekovi koji se koriste za liječenje depresije** kao što su imipramin, amitriptilin ili klomipramin.
 - **antibiotici**, uključujući sljedeće tipove: makrolidi, fluorokinoloni ili imidazol.

Stocrin s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka Stocrin na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka Stocrin treba izbjegavati sok od grejpfruta.

Trudnoća i dojenje

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja i 12 tjedana nakon završetka liječenja lijekom Stocrin. Vaš liječnik će možda zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni prije nego što počnete liječenje lijekom Stocrin.

Ako biste mogli zatrudnjeti dok uzimate Stocrin, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (na primjer prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer implantat ili injekcije). Efavirenz može ostati u krvi neko vrijeme nakon završetka liječenja. Stoga, morate nastaviti koristiti kontracepcijske metode kako je gore navedeno još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja lijeka Stocrin.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti. Ako ste trudni, Stocrin smijete uzimati samo ako ste zajedno s liječnikom odlučili da je to neophodno. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

U neokoćenih životinja i u djece žena koje su se u trudnoći liječile efavirenzom ili kombiniranim lijekom koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir opažene su ozbiljne urođene mane. Ako ste tijekom trudnoće uzimali Stocrin ili kombiniranu tabletu koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir, Vaš liječnik može zatražiti redovne krvne i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta.

Ne smijete dojiti Vaše dojenče ako uzimate Stocrin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Stocrin sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost. Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

Stocrin sadrži laktozu u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Osobe koje ne podnose šećere mogu uzimati Stocrin oralnu otopinu, koja ne sadrži laktozu.

Stocrin u dozi od 600 mg sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 600 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Stocrin

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka Stocrin možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i Stocrin).
- Stocrin se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati Stocrin na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (na primjer omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se tabletu progutati cijelu s vodom.
- Stocrin morate uzimati svaki dan.
- Stocrin nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. Stocrin se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV virusa.

Primjena u djece i adolescenata

- Doza lijeka za djecu tjelesne težine 40 kg ili više je 600 mg jedanput na dan.
- Doza lijeka za djecu tjelesne težine manje od 40 kg računa se prema tjelesnoj težini djeteta i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

| Tjelesna težina (kg) | Stocrin Doza (mg)* |
|----------------------|--------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |

*dostupne su Stocrin 50 mg, 200 mg i 600 mg filmom obložene tablete

Ako uzmete više lijeka Stocrin nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka Stocrin, javite se liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Ponesite sa sobom bocu lijeka da lakše možete opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Stocrin

Pokušajte ne propustiti dozu lijeka. **Ako ipak propustite uzeti dozu**, sljedeću dozu uzmite što je prije moguće, ali nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Stocrin

Kad se Vaša zaliha lijeka Stocrin približi kraju, nabavite novo pakiranje od svog liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer ako prestanete uzimati lijek, makar i na kratko, količina virusa opet može porasti. Tada virus može postati otporniji na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV infekcije nije uvijek moguće procijeniti jesu li neke nuspojave nastale zbog primjene lijeka Stocrin ili drugih lijekova koji se istodobno uzimaju, ili zbog same HIV bolesti.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka Stocrin u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a su kožni osip i simptomi živčanog sustava.

Ako Vam se pojavi osip, obratite se svom liječniku jer neki osipi mogu biti ozbiljni. Međutim, u većini slučajeva osip se povuče, a da nije potrebno mijenjati terapiju lijekom Stocrin. Osip je bio češći u djece nego u odraslih liječenih lijekom Stocrin.

Simptomi živčanog sustava obično se pojavljuju na početku liječenja i u pravilu se smanjuju u prvih nekoliko tjedana. U jednom su se ispitivanju simptomi živčanog sustava često pojavljivali u prvih 1-3 sata nakon uzimanja doze lijeka. Ako se u Vas pojave opisani simptomi, liječnik Vam može predložiti da Stocrin uzimate prije spavanja i na prazan želudac. Neki bolesnici imaju ozbiljnije simptome koji mogu utjecati na raspoloženje ili sposobnost rasuđivanja. Neki bolesnici su počinili samoubojstvo. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Osim toga, neki simptomi živčanog sustava (npr. smetenost, usporene misli i fizički pokreti te deluzije (lažna uvjerenja) ili halucinacije (vidite ili čujete stvari koje drugi ne vide ili ne čuju)) mogu se pojaviti mjesecima i godinama nakon početka terapije lijekom Stocrin. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka Stocrin pojave opisani simptomi ili bilo koja druga nuspojava.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)

- kožni osip

Često (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)

- neuobičajeni snovi, poteškoće s koncentracijom, omaglica, glavobolja, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u truhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti triglicerida (masnih kiselina) u krvi

Manje često (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)

- nervoza, zaboravljivost, smetenost, napadaji, neuobičajene misli
- zamagljen vid

- osjećaj da se sve okreće ili tlo naginje (vrtoglavica)
- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače
- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može prouzročiti teške kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- žuta boja kože ili bjeloočnica, svrbež ili bolovi u trbuhu prouzročeni upalom jetre
- povećanje dojki u muškaraca
- ljutito ponašanje, promjene raspoloženja, vidno ili slušno opažanje pojava koje zapravo ne postoje (halucinacije), manija (psihičko stanje koje označavaju epizode pretjerane aktivnosti, ushita ili razdražljivosti), paranoja, suicidalne misli, katonija (stanje u kojem je bolesnik neko vrijeme nepomičan i ne govori)
- zviždanje, zvonjava ili drugi uporno prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

Rijetko (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirena nastupilo je zatajenje jetre, koje je u nekim slučajevima dovelo do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva radi se o bolesnicima s već postojećom bolešću jetre, ali je nekoliko slučajeva prijavljeno i u bolesnika koji nisu imali bolest jetre.
- neobjašnjivi osjećaj jada, koji nije povezan s halucinacijama, ali može biti teško jasno ili razumno razmišljati
- samoubojstvo

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Stocrin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Stocrin sadrži

- Jedna Stocrin filmom obložena tableta sadrži 200 mg djelatne tvari efavirena.
- Drugi sastojci u jezgri tablete su: umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, hidroksiipropilceluloza, laktoza hidrat i magnezijev stearat.
- Film ovojnica sadrži: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, žuti željezov oksid (E172) i karnauba vosak.

Kako Stocrin izgleda i sadržaj pakiranja

Stocrin 200 mg filmom obložene tablete dostupne su u boci sa 90 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.