

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

STOCRIN 30 mg/ml mikstur, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 30 mg efavirenz.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml inneholder 1 mg benzosyre (E210).

Hver ml inneholder inntil 0,816 mg benzylalkohol (E1519).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt.6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Fargeløs til svakt gul klar væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

STOCRIN mikstur, oppløsning, er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1)-infiserte voksne, ungdommer og barn som er 3 år og eldre, som ikke klarer å svelge de filmdrasjerte tablettene.

STOCRIN er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom, dvs. hos pasienter med CD-4 tall  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup> eller mislykket behandling med regimer som inneholder proteasehemmere. Selv om det ikke er dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, foreligger det ikke tilstrekkelige data for effekten av kombinasjonsbehandling basert på proteasehemmere etter at regimer som inneholder STOCRIN har mislyktes.

For sammendrag av klinisk og farmakodynamisk informasjon, se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

#### Dosering

Efavirenz må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

Efavirenz mikstur kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

For å forbedre toleransen for nevrologiske bivirkninger, anbefales det at dosen tas ved sengetid de første to til fire ukene av behandlingen og hos pasienter hvor disse symptomene ikke forsvinner (se pkt. 4.8).

#### *Voksne*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en nukleosidanalogueverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 24 ml oralt én gang daglig.

### *Dosejustering*

Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz-dosen må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til den opprinnelige dosen med efavirenz (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz gis samtidig med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en økning av dosen med efavirenz til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5).

### *Barn og ungdom (3 til 17 år)*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 og 17 år er beskrevet i tabell 1. Efavirenz filmdrasjerte tabletter skal bare gis til barn som man vet kan svelge tabletter.

**Tabell 1**

**Barnedosering som skal administreres en gang daglig**

Kroppsvekt kg	Efavirenz mikstur, oppløsning (30 mg/ml) Dose (ml)	
	Barn 3 - < 5 år	Voksne og barn 5 år og eldre
13 til < 15	12	9
15 til < 20	13	10
20 til < 25	15	12
25 til < 32,5	17	15
32,5 til < 40	-	17
≥ 40	-	24

### Spesielle pasientgrupper

#### *Redusert nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av en dose efavirenz utskilles imidlertid uforandret i urinen, så en redusert nyrefunksjon bør ha minimal påvirkning på utskillelsen av efavirenz (se pkt. 4.4).

#### *Redusert leverfunksjon*

Pasienter med mild leversykdom kan behandles med sin vanlige anbefalte dose efavirenz. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelaterte bivirkninger, spesielt symptomer fra nervesystem (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av efavirenz hos barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg har enda ikke blitt fastslått (tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2), og det kan ikke gis noen doseringsanbefaling.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-grad C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil, eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse

legemidlene, og skape mulighet for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

Pasienter med:

- tidligere historie med plutselig død eller medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogram i familien, eller med enhver annen klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- tidligere symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjertesvikt fulgt av redusert sammentrekningshyppighet i ventre ventrikkel.
- alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (pro-arytmika).

Disse legemidlene inkluderer:

- antiarytmika i klasse IA og III,
- nevroleptika, antidepressiva,
- visse antibiotika inkludert noen legemidler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- og triazoltypen,
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- visse antimalariamidler,
- metadon.

Samtidig administrering med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventet signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Dette skyldes induksjon av CYP3A4 eller P-gp av efavirenz og forventes å føre til tap av virologisk respons.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye legemiddel i et behandlingsregime som svikter. Resistente virus oppstår raskt når efavirenz gis som monoterapi. Når nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må muligheten for viral kryssresistens overveies (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med en kombinasjonstablett som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (f.eks. med rifampicin).

Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med efavirenz bør de respektive preparatomtalene konsulteres.

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres pga. mistanke om intoleranse, bør det overveies om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig.

Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesyndromene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med gradvis reintroduksjon av antiretrovirale legemidler anbefales ikke, fordi det øker muligheten for seleksjon av resistente virus.

### Utslett

Mildt til moderat utslett er rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Hensiktsmessige antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sår dannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinne eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig for å unngå utvikling av resistente virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz til pasienter som avsluttet behandling med andre antiretrovirale legemidler i NNRTI-gruppen, er begrenset (se pkt. 4.8). Efavirenz anbefales ikke til pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f.eks Stevens-Johnson syndrom) mens de ble behandlet med et annet NNRTI.

### Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få disse alvorlige psykiatriske bivirkningene. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen ved fortsatt behandling oppveier fordelene (se pkt. 4.8).

### Symptomer fra nervesystemet

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsighet, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at etterfølgende mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå.

Sen debut av nevrotoksisitet, inkludert ataksi og encefalopati (nedsatt bevissthet, forvirring, nedsatt psykomotorisk tempo, psykose, delirium), kan oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med efavirenz. Noen tilfeller av sen debut av nevrotoksisitet har forekommet hos pasienter med CYP2B6-genetisk polymorfisme, som er assosiert med økte nivåer av efavirenz til tross for standard dosering av Stocrin. Pasienter med tegn og symptomer på alvorlige nevrologiske bivirkninger bør evalueres umiddelbart for å vurdere sannsynligheten for at bivirkningene er relatert til bruk av efavirenz, og dersom seponering av Stocrin er nødvendig.

### Krampeanfall

Kramper har vært sett hos pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med epileptiske anfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antiepileptika som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk overvåking av plasmanivåene. Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en

interaksjonsstudie der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos pasienter med epilepsi i anamnesen.

### Leverreaksjoner

Noen få rapporter viser forekomst av leversvikt hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymer bør overveies hos pasienter uten tidligere leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

### QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Alternativer til efavirenz bør vurderes når det administreres sammen med et legemiddel med kjent risiko for torsades de pointes, eller når det administreres til pasienter med en høyere risiko for torsades de pointes.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Lever sykdom*

Efavirenz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) og anbefales ikke hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon på grunn av utilstrekkelige data til å bestemme hvorvidt en dosejustering er påkrevet. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter med kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med svakt redusert leverfunksjon.

Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på doseavhengige bivirkninger, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt ved bruk av efavirenz hos pasienter med alvorlig underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverrelse av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til mer enn 5 ganger øvre normal verdi, bør fordelen ved fortsatt behandling med efavirenz vurderes mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes (se pkt. 4.8).

Overvåkning av leverenzymerne er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men siden mindre enn 1 % av efavirenz-dosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke utskillelsen av efavirenz minimalt (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt, og tett oppfølging er anbefalt hos slike pasienter.

#### *Eldre*

Det er for få eldre pasienter som er vurdert i kliniske studier til at man kan avgjøre om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter.

#### *Pediatrik populasjon*

Efavirenz er ikke undersøkt hos barn som er under 3 år eller veier mindre enn 13 kg. Det finnes data som indikerer at farmakokinetikken til efavirenz er endret hos svært små barn. Derfor bør efavirenz ikke gis til barn under 3 år.

Utslett ble rapportert hos 26 av 57 barn (46 %) behandlet med efavirenz i løpet av en periode på 48 uker og var alvorlig hos tre pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

#### Benzylalkohol (E1519)

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Andre forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Det er derfor en teoretisk mulighet for at efavirenz til å begynne med kan øke eksponeringen av CYP3A4-substrater og forsiktighet skal utvises for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9, men hemming av disse enzymene er også sett *in vitro* og den totale effekten av samtidig administrering av substrater av disse enzymene er uklar (se pkt. 5.2).

Eksponeringen for efavirenz kan økes når legemidlet gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer CYP3A4 eller CYP2B6-aktiviteten. Forbindelser som inducerer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Forbindelser eller urtepreparater (f. eks. *Ginkgo biloba*-ekstrakter og johannesurt) som inducerer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

### QT-forlengende legemidler

Efavirenz er kontraindisert ved samtidig administrering med legemidler (kan forårsake forlenget QTc-intervall og torsades de pointes) slik som: antiarytmika klasse I IA og III; nevroleptika og antidepressiva; visse antibiotika inkludert noen midler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- eller triazoltypen; visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol); cisaprid; flekainid; visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3).

### Pediatriisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Efavirenz må ikke gis sammen med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventet signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir som skyldes induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner, og som forventes å føre til tap av virologisk respons mot elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

### Johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering av efavirenz og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene av efavirenz kan bli redusert ved samtidig bruk av johannesurt fordi johannesurt kan indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirenznivåene må kontrolleres. Efavirenznivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirenz dosen. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.3).

### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz og proteasehemmere, andre antiretrovirale preparater enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 2 nedenfor (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔” og en gang hver 8. eller 12. time som “q8t” eller “q12t”). Konfidensintervall på 90 % eller 95 % er angitt i parentes hvis tilgjengelig. Studiene ble utført med friske frivillige dersom ikke annet er angitt.



**Tabell 2: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler hos voksne**

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Antivirale midler mot HIV</b>		
<b>Proteasehemmere (PI)</b>		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/100 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10 ) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av atazanavir med en NNRT-hemmer er påkrevet, kan en økning av dosen av både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, vurderes sammen med tett klinisk overvåking.
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/200 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C <sub>min</sub> kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300mg to ganger daglig*/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)  *lavere enn anbefalte doser, liknende funn er forventet ved anbefalte doser.	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induksjon) Efavirenz: AUC : ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-hemming)	Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, skal et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.
Fosamprenavir/Sakinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1 000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP 3A4-induksjon) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon	Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke kjent, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som består av både efavirenz og indinavir.  Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6t til ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Geometrisk gjennomsnittlig C <sub>min</sub> for indinavir (0,33 mg/l) når det ble gitt sammen med ritonavir og efavirenz, var høyere enn gjennomsnittlig historisk C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) når indinavir ble gitt alene i dosen 800 mg q8t. Hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 6) var farmakokinetikken til indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige.	Se også raden for ritonavir nedenfor.
Lopinavir/Ritonavir myke kapsler eller mikstur/Efavirenz  Lopinavir/Ritonavir tabletter/Efavirenz (400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)  (500/125 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir  Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 %  Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz	Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir myk kapsel eller mikstur med 33 % overveies (4 kapsler/~6,5 ml to ganger daglig i stedet for 3 kapsler/5 ml to ganger daglig). Forsiktighet må utvises siden denne dosejusteringen kan være utilstrekkelig hos noen pasienter. Dosen av lopinavir/ritonavir tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig når den gis sammen efavirenz 600 mg en gang daglig. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t/600 mg en gang daglig)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinasjonen ble vanligvis godt tolerert.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C<sub>max</sub>: ↔ Morgen C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86)<sup>b</sup> Kveld C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46)<sup>b</sup> (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme)</p> <p>Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (f.eks. forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymen). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.</p>	På grunn av en mulig farmakodynamisk interaksjon bør muligheten for økning i forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz tas i betraktning når efavirenz brukes sammen med lavdose ritonavir.
Sakinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling. Se også raden for ritonavir ovenfor. Bruk av efavirenz i kombinasjon med sakinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke.
<b>CCR5-antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Maraviroc: AUC<sub>12</sub>: ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.</p>	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
<b>Integrasestregoverføringshemmere (ISTI, «integrase strand transfer inhibitors»)</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ - )	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C<sub>12</sub>: ↓ 21 % C<sub>max</sub>: ↓ 36 % (UGT1A1-induksjon)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>NRT-hemmere og NNRT-hemmere</b>		
NRT-hemmere/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproksil. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRT-hemmere metaboliseres på en annen måte enn efavirenz, og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
NNRT-hemmere/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist seg å være fordelaktig med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
<b>Antivirale midler mot hepatitt C</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A-induksjon - effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 %	Laveste plasmakonsentrasjon av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Den kliniske betydningen av denne observerte nedgangen i laveste boceprevirkonsentrasjon er ikke vurdert direkte.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg hver 8. time/600 mg en gang daglig)	Telaprevir (750 mg hver 8. time): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A-induksjon av efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir gis samtidig, bør doseringen av telaprevir være 1,125 mg hver 8. time.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	<p>Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 to ↓ 74) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 46 to ↓ 56) C<sub>min</sub>: ↓ 91 % (↓ 88 to ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4-enzyminduksjon)</p>	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz resulterte i signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av simeprevir på grunn av CYP3A induksjon av efavirenz, som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz anbefales ikke.
Elbasvir/grazoprevir	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 %</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C<sub>max</sub>: ↓ 87 %</p>	Samtidig administrering av STOCRIN og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3) siden det kan føre til tap av virologisk respons mot elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir som følge av induksjon av CYP3A4 eller P-gp (se preparatomtalen til elbasvir/grazoprevir for ytterligere informasjon).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	<p>Sofosbuvir: C<sub>max</sub> ↑ 38 %</p> <p>Velpatasvir AUC ↓ 53 % C<sub>max</sub> ↓ 47 % C<sub>min</sub> ↓ 57 %</p> <p>Forventet: ↓ Voksilaprevir</p>	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og sofosbuvir/velpatasvir er vist å signifikant redusere plasmakonsentrasjonen av velpatasvir på grunn av CYP3A-induksjon av efavirenz, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av velpatasvir. Selv om det ikke er undersøkt, forventes en tilsvarende reduksjon i eksponeringen for voksilaprevir. Samtidig administrering av STOCRIN og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir anbefales ikke (se preparatomtalen til sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir for ytterligere informasjon).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for glekaprevir/pibrentasvir for mer informasjon.
<b>Antibiotika</b>		
Azitromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t/400 mg en gang daglig)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46 % av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	Den kliniske betydningen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan overveies. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induksjon)	Daglig dose av rifabutin bør økes med 50 % når den gis sammen med efavirenz. Dobling av rifabutindosen overveies i behandlingsregimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig vurdert. Det bør tas hensyn til individuell toleranse og virologisk respons når dosen justeres (se pkt. 5.2).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Rifampicin/Efavirenz (600 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induksjon)	Tatt sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer kan økning av daglig dose efavirenz til 800 mg gi samme eksponering som en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for rifampicin, inkludert 600 mg.
<b>Antimykotika</b>		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t/600 mg en gang daglig)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon i konsentrasjonen av itraconazol: CYP3A4-induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk endring.	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol, bør alternativ antimykotisk behandling overveies.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg en gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G-induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås medmindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig/400 mg en gang daglig)  Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig/300 mg en gang daglig)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *sammenlignet med 200 mg to ganger daglig alene ** sammenlignet med 600 mg en gang daglig alene (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme)	Når efavirenz gis sammen med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig, og dosen av efavirenz må reduseres med 50 %, d.v.s. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg en gang daglig/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Ketokonazol og andre imidazol-antimykotika	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
<b>Antimalaria</b>		
<p>Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser av 4 tabletter hver i løpet av 3 dager/600 mg en gang daglig)</p> <p>Atovakvon og proguanil hydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51 % C<sub>max</sub>: ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C<sub>max</sub>: ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C<sub>max</sub>: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C<sub>max</sub>: ↔ (CYP3A4-induksjon)</p> <p>Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronidering) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Siden reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin, eller lumefantrin kan føre til redusert effekt av antimalariamiddel, anbefales forsiktighet når efavirenz og artemeter/lumefantrin tabletter gis sammen.</p> <p>Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås.</p>
<b>SYREREDUSERENDE MIDLER</b>		
<p>Aluminiumhydroksid-magnesiumhydroksid-simetikon-antacida/Efavirenz (30 ml enkeltdose/400 mg enkeltdose) Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose/400 mg enkeltdose)</p>	Hverken aluminium/magnesiumhydroksid-antacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.	Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyreens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32) Disse endringene antas ikke å være klinisk signifikante.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.



Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) Reduksjon i konsentrasjonen av karbamazepin: CYP3A4-induksjon; reduksjon i konsentrasjonen av efavirenz: CYP3A4- og CYP2B6-induksjon) Steady-state AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> for den aktive karbamazepinepoxid-metabolitten forble uendret. Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies. Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåkes regelmessig.
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450-isoenzymer	Interaksjonen er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning i plasmakonsentrasjonen av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrater for CYP450-isoenzymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz gis sammen med et antikonvulsivt middel som er et substrat for CYP450-isoenzymer, må nivåene av de antikonvulsive midlene overvåkes regelmessig.
Valproinsyre/Efavirenz (250 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. Pasientene bør overvåkes med tanke på kontroll av kramper.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatin og gabapentin utelukkende elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de vil konkurrere om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Sertralindosen bør økes i henhold til klinisk respons. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har samme metabolske profil som paroksetin, d.v.s. sterk hemmende effekt på CYP2D6, forventes ingen interaksjon med fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>Noradrenalin og dopamin reopptakshemmere</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
<b>ANTIHISTAMINER</b>		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse endringene er ikke antatt å være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>KARDIOVASKULÆRE MIDLER</b>		
<b>Kalsiumkanalblokkere</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Diltiazem:  AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79)  C<sub>max</sub>: ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68)  C<sub>min</sub>: ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75)  Desacetyldiltiazem:  AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)  N-monodesmetyldiltiazem:  AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)  Efavirenz:  AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18)  C<sub>max</sub>: ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26)  (CYP3A4-induksjon)  Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.</p>	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nikardipin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkeren	Dosen av kalsiumkanalblokkeren bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for kalsiumkanalblokkeren).
<b>LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER</b>		
<b>HMG-Co-A-reduktasehemmere</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Atorvastatin:  AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26)  2-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)  4-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51)  Totalt aktive HMG Co-A-reduktasehemmere:  AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av atorvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for atorvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Pravastatin:  AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57)  C<sub>max</sub>: ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av pravastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for pravastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A - reductasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirker ikke AUC eller C <sub>max</sub> -verdiene for efavirenz.	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for simvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, og det forventes derfor ingen interaksjon med efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA</b>		
Oralt: Etinyløstradiol+Norgestimat/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolismen) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske betydningen av disse virkningene er ikke kjent.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Injeksjon: Depomedroksyprogesteron-acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. enkeltdose DMPA)	I en 3-måneders interaksjonsstudie ble det ikke sett signifikante endringer i de farmakokinetiske parametrene for MPA mellom personer som fikk antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz, og personer som ikke fikk antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre forsøksleger, til tross for at plasmanivåene av MPA var mer variable i den andre studien. I begge studiene holdt plasma progesteronnivåene seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet tilfeldige rapporter om prevensjonssvikt med etonogestrel hos pasienter som har fått efavirenz.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
<b>IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER</b>		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP 3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponeringen for efavirenz.	Dosejustering av det immunsuppressive midlet kan være påkrevet. Nøye overvåking av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst 2 uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales ved oppstart eller avslutning av behandling med efavirenz.
<b>OPIOIDER</b>		
Metadon/Efavirenz (stabilt vedlikehold, 35-100 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte sprøytebrukere førte samtidig administrering av efavirenz og metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å lindre abstinenssymptomene.	Samtidig administrering med efavirenz skal unngås på grunn av risikoen for QTc-forlengelse (se pkt 4.3).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Buprenorfin/Nalokson/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for redusert eksponering for buprenorfin viste ingen pasienter symptomer på abstinens. Dosejustering av buprenorfin eller efavirenz er antakelig ikke nødvendig når preparatene gis samtidig.

<sup>a</sup> 90 % konfidensintervall dersom ikke annet er angitt.

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

*Andre interaksjoner:* efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert i enkelte screening assays hos både ikke-infiserte og HIV-infiserte personer som fikk efavirenz. Påvisning ved hjelp av en mer spesifikk metode som f.eks. gasskromatografi/massespektrometri anbefales i slike tilfeller.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Prevensjon hos menn og kvinner

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5). På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz anbefales adekvat prevensjon i 12 uker etter seponering av efavirenz.

##### Graviditet

Efavirenz skal ikke brukes under graviditet med mindre pasientens kliniske tilstand krever slik behandling. Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før de starter behandling med efavirenz (se pkt. 5.3).

Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrallrørsdefekter, inkludert meningomyelocel, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevrallrørsdefekter er rapportert med en kombinasjonstablett med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrallrørsdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrallrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

Pr. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrallrørsdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevrallrørsdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser er sett hos fostere fra efavirenz-behandlede apekatter (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er påvist at efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av efavirenz på nyfødte/spedbarn. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med efavirenz. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke ammer sine barn under noen omstendighet for å forhindre overføring av HIV.

### Fertilitet

Effekten av efavirenz på hann- og hunnrotters fertilitet er kun vurdert ved doser som ga systemisk legemiddeleksponering lik eller lavere enn det som oppnås hos mennesker som får anbefalt dose efavirenz. I disse studiene påvirket ikke efavirenz paring eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (doser inntil 100 mg/kg/2 ganger daglig) og påvirket ikke sæd eller avkom av behandlede hannrotter (doser inntil 200 mg/2 ganger daglig). Reproduksjonsevnen til avkom født av hunnrotter som fikk efavirenz, ble ikke påvirket.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt i over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRTI i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med minst moderat alvorlighetsgrad rapportert hos minst 5 % av pasientene, utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). De mest merkbare bivirkningene med efavirenz er utslett og symptomer fra sentralnervesystemet (se pkt 4.4). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis like etter behandlingsstart og gir seg vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, psykiatriske bivirkninger som alvorlig depresjon, selvmord og psykoselignende oppførsel, og epileptiske anfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz.

Sikkerhetsprofilen ved langtidsbruk av behandlingsregimer som inneholder efavirenz ble vurdert i en kontrollert studie (006) hvor pasientene fikk enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, median varighet 180 uker), efavirenz + indinavir (n = 415, median varighet 102 uker) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, median varighet 76 uker). Langtidsbruk av efavirenz i denne studien førte ikke til noen nye bekymringer angående sikkerheten.

### Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger med moderat eller høyere alvorlighetsgrad rapportert i kliniske studier med anbefalt dose efavirenz i kombinasjonsbehandling (n = 1008), og med minimum en mulig sammenheng med behandlingen (basert på utprøvers vurdering), er oppsummert nedenfor. Bivirkninger som er observert etter markedsføring i tilknytning til antivirale behandlingsregimer som inneholder efavirenz, er også inkludert og skrevet i kursiv. Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
mindre vanlige	hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
vanlige	hypertriglyseridemi*
mindre vanlige	hyperkolesterolemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, <i>psykose</i> <sup>‡</sup> , selvmordsforsøk, selvmordstanker, katatoni*
sjeldne	<i>vrangforestillinger</i> <sup>‡‡</sup> , <i>nevrose</i> <sup>‡‡</sup> , <i>fullført selvmord</i> <sup>‡‡‡*</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
vanlige	<i>koordinasjons-og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen</i> <sup>‡</sup> , svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0 %)*
mindre vanlige	oppvisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, <i>tremor</i> <sup>‡</sup>
ikke kjent	<i>encefalopati</i>
<b>Øyesykdommer</b>	
mindre vanlige	tåkesyn
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
mindre vanlige	<i>tinnitus</i> <sup>‡</sup> , vertigo
<b>Karsykdommer</b>	
mindre vanlige	<i>rødme</i> <sup>‡</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
vanlige	abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast
mindre vanlige	pankreatitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
vanlige	økt aspartataminotransferase (ASAT)*, økt alaninaminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mindre vanlige	akutt hepatitt
sjeldne	<i>leversvikt</i> <sup>‡‡‡*</sup>



<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
svært vanlige	utslett (11,6 %)*
vanlige	kløe
mindre vanlige	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*
sjeldne	<i>fotoallergisk dermatitt<sup>‡</sup></i>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
mindre vanlige	gynekomasti
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
vanlige	tretthet

\*,<sup>‡</sup>,<sup>##</sup> Se pkt. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for mer detaljer.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Informasjon vedrørende bivirkningsovervåkning etter markedsføring*

<sup>‡</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, frekvensene ble derimot beregnet på bakgrunn av data fra 16 kliniske studier (n = 3969).

<sup>##</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske studier. Frekvenskategorien "sjeldne" var definert i henhold til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2 Sept 2009)" på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser for antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske studiene (n = 3969).

#### *Utslett*

I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % seponerte behandlingen pga utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen pga utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen.

Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler i NNRTI klassen, er begrenset. Rapportert forekomst av tilbakevendende utslett etter overføring fra nevirapin til efavirenz-terapi, primært basert på retrospektive kohortdata fra publisert litteratur, varierte fra 13 til 18 % sammelignet med forekomst observert i pasienter behandlet med efavirenz i kliniske studier. (Se pkt. 4.4.)

#### *Psykiatriske symptomer*

Alvorlige psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. I kontrollerte studier var frekvensen av spesifikke alvorlige psykiatriske hendelser:

	Efavirenzregime (n=1008)	Kontrollregime (n=635)
- alvorlig depresjon	1,6 %	0,6 %
- selvmordstanker	0,6 %	0,3 %
- ikke-fatale selvmordsforsøk	0,4 %	0 %
- aggressiv oppførsel	0,4 %	0,3 %
- paranoide reaksjoner	0,4 %	0,3 %
- maniske reaksjoner	0,1 %	0 %

Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkningene, med frekvens for hver av bivirkningene ovenfor i området 0,3 % for maniske reaksjoner til 2,0 % for både alvorlig depresjon og selvmordstanker. Etter markedsføring er det også rapportert om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni.

#### *Symptomer fra nervesystemet*

Vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsighet, svekket konsentrasjonsevne og unormale drømmer. Symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet ble sett hos 19 % (alvorlige 2,0 %) av pasientene sammenlignet med 9 % (alvorlige 1,0 %) av pasientene som fikk kontrollbehandling. I kliniske studier har 2 % av pasientene behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen pga. slike symptomer.

Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter de første 2 - 4 ukene. I en studie med frivillige uten infeksjon, var median tid for starten av et representativt symptom fra nervesystemet 1 time etter dosering, og median varighet var 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan opptre oftere når efavirenz tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som fortsetter å ha disse symptomene (se pkt. 4.2). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Analysen av langtidsdataene viste at utover 24 ukers behandling var insidensen for nye symptomer fra nervesystem hos pasienter behandlet med efavirenz, vanligvis lik de i kontrollarmen.

Ataksi og encefalopati assosiert med høye nivåer av efavirenz, som oppstår måneder til år etter oppstart av behandling med efavirenz har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### *Leversvikt*

Enkelte av rapportene om leversvikt etter markedsføring, inkludert tilfeller hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, var kjennetegnet av et fulminant forløp, som i noen tilfeller progredierte til transplantasjon eller død.

#### *Immunt reaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### *Unormale laboratorieverdier*

Leverenzymmer: økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 3 % av 1008 pasienter behandlet med 600 mg efavirenz (5 - 8 % etter langtidsbehandling i studie 006).

Liknende økninger ble sett hos pasienter som fikk kontrollbehandling (5 % etter langtidsbehandling). Økning i GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 1,5 - 2 % av pasientene som fikk kontrollbehandling (7 % hos efavirenzbehandlede pasienter og 3 % hos kontrollpasienter etter langtidsbruk). Frittstående økninger i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan komme av enzyminduksjon. I langtidsstudien (006) sluttet 1 % av pasientene i hver behandlingsgruppe på grunn av lever- eller galleveissykdommer.

Amylase: i en undergruppe på 1008 pasienter i kliniske studier, ble asymptomatiske økninger i serumamylase større enn 1,5 ganger øvre normal verdi sett hos 10 % av pasientene behandlet med efavirenz og 6 % av pasientene på sammenligningsbehandling. Den kliniske signifikansen av asymptomatiske økninger i serumamylase er ukjent.

#### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Bivirkninger rapportert hos barn var generelt lik bivirkninger hos voksne. Utslett ble rapportert oftere hos barn (i en klinisk studie med 57 barn som fikk efavirenz i en periode på 48 uker, ble utslett rapportert hos 46 %) og var ofte mer alvorlige enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 5,3 % av barna). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz hos barn. Selv om symptomer fra nervesystemet er vanskelig å rapportere for små barn, synes slike symptomer å forekomme sjeldnere hos barn, og de var vanligvis milde. I en studie med 57 barn opplevde 3,5 % av pasientene symptomer fra nervesystemet av moderat intensitet, hovedsakelig svimmelhet. Ingen av barna hadde alvorlige symptomer eller måtte avbryte behandlingen på grunn av symptomer fra nervesystemet. Diaré forekom hos seks av nitten (32 %) barn i alderen 3-8 år, som fikk efavirenz mikstur i kombinasjon med nelfinavir (20 – 30 mg/kg gitt 3 ganger daglig) og en eller flere NRTIs.

#### Andre spesielle populasjoner

##### *Leverenzymer hos pasienter som også er infisert med hepatitt B eller C*

I langtidsstudien 006 var 137 av pasientene i behandlingsregimer med efavirenz (median behandlingsvarighet 68 uker) og 84 av pasientene i kontrollregimet (median varighet 56 uker) seropositive ved screening for hepatitt B (positive for overflateantigen) og/eller C (hepatitt C antistoffpositive). Blant co-infiserte pasienter i studie 006 utviklet 13 % av de efavirenz-behandlede pasientene og 7 % i kontrollgruppen økning i ASAT på mer enn fem ganger øvre normalverdi, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi. Blant co-infiserte pasienter sluttet 3 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz og 2 % i kontrollgruppen på grunn av leversykdommer (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i nevrologiske symptomer. En pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåkning av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det er ingen spesifikk motgift for

overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk.  
Ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere. ATC-kode: J05A G03

#### Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1-reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2-RT eller cellulær DNA-polymerase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble undersøkt i en åpen, positiv- og placebokontrollert krysningsstudie på QT med faste enkeltsekvenser med 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med økt forekomst av CYP2B6-polymorfismer. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for efavirenz etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype var 2,25 ganger den gjennomsnittlige  $C_{max}$  observert hos forsøkspersoner med CYP2B6\*1/\*1-genotype. Det ble observert en positiv sammenheng mellom efavirenzkonsentrasjonen og QTc-forlengelse. Basert på sammenhengen mellom konsentrasjon og QTc er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og dens øvre grense for 90 %-konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager (se pkt. 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av vill type eller zidovudin-resistente laboratorie- eller kliniske isolater *in vitro* varierte fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag-/monocyttkulturer.

#### Resistens

Effekten av efavirenz i cellekulturer på virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitusjoner i proteasen, er lik effekten som er sett på virusstammer av vill type. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens mot efavirenz i cellekultur falt sammen med en leucin-til-isoleucin-endering i posisjon 100 (L100I, 17 til 22 ganger resistens) og en lysin-til-asparagin-endering i posisjon 103 (K103N, 18 til 33 ganger resistens). Mer enn 100 ganger tap av følsomhet ble sett for HIV-varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyresubstitusjoner i RT.

K103N var den hyppigste RT-substitusjonen sett i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble sett hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz som fikk virologisk svikt. Substitusjoner i RT-posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antivirale legemidler brukt i kombinasjon med efavirenz.

#### Kryssresistens

Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N-substitusjonen faller sammen med tap av følsomhet for alle tre NNRTIs. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N-substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT, var ikke kryssresistent for efavirenz.

Virale isolater fra PBMCs fra pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt (økt virusmengde), ble undersøkt med hensyn på følsomhet for NNRTIs. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenzresistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-resistente isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin-substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte efavirenzisolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen, forble følsomme overfor efavirenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene og de forskjellige virkningsmekanismene.

### Klinisk effekt

Efavirenz er ikke undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskreden HIV-sykdom, det vil si med CD4-tall  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup>, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRTI. Klinisk erfaring fra kontrollerte studier med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin er begrenset.

To kontrollerte studier (006 og ACTG 364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRTIs og/eller proteasehemmere, har gitt reduksjon i virusmengde til under analysemetodens kvantifiseringsgrense og økning i CD4-lymfocytter hos HIV-infiserte pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling, og hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. I disse studiene var efavirenzdosen 600 mg en gang daglig; indinavirdosen var 1000 mg hver 8. time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver 8. time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg 3 ganger daglig. Standarddoser for NRTIs gitt hver 12. time ble brukt i alle disse studiene.

I den åpne og randomiserte 006-studien ble efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir sammenlignet med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1266 pasienter som ikke hadde vært behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTIs eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4-celler ved baseline var 341 celler/mm<sup>3</sup> og gjennomsnittlig HIV-RNA-nivå var 60250 kopier/ml. Effekteresultatene for 006-studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker, finnes i tabell 3. I analysen av andel respondere (ikke fullført er lik behandlingssvikt i analysen [NC = F]) ble pasienter som avsluttet studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde manglende HIV-RNA-målinger som enten ble gjort før eller etter en måling over analysemetodens kvantifiseringsgrense, antatt å ha HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved de manglende tidspunktene.

**Tabell 3: Effektresultater for studie 006**

Behandlingsregime <sup>d</sup>	n	Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA		Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra baseline celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	< 50 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	
		48 uker	48 uker	48 uker
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt.

<sup>b</sup> KI, konfidensintervall.

<sup>c</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet.

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

Resultatene ved 168 uker fra 006-studien (160 pasienter fullførte studien behandlet med EFV + IDV, 196 pasienter med EFV + ZDV + 3TC og 127 pasienter med EDV + ZDV + 3TC) antyder at responsen er vedvarende ved langtidsbruk når en ser på andelen pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml, HIV-RNA < 50 kopier/ml og gjennomsnittlig endring i antall CD4-celler fra baseline.

Effektresultatene for studiene ACTG 364 og 020 finnes i tabell 4. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs, men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs, men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. Legen kunne endre pasientenes NRTI-regime når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRTIs.

**Tabell 4: Effektresultater for studiene ACTG 364 og 020**

Studienummer/ Behandlingsregime <sup>b</sup>	n	Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>d</sup> )	
		%	(95 % KI <sup>c</sup> )	%	(95 % KI)		
Studie ACTG 364 48 uker		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 uker		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidreverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> KI, konfidensintervall for antall pasienter som responderte

<sup>d</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet

---, ikke testet

*Pediatrisk populasjon:* ACTG 382 er en pågående ukontrollert studie med 57 NRTI-eksponerte barn (3 - 16 år) hvor farmakokinetikk, antiviral aktivitet og sikkerhet ved efavirenz i kombinasjon med nelfinavir (20–30 mg/kg gitt tre ganger daglig) og en eller flere NRTI blir vurdert. Startdosen for efavirenz tilsvarer 600 mg en gang daglig justert i forhold til kroppsvekt. Responsraten, basert på NC = F - analysen av prosentvis andel av pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml ved uke 48 var 60 % (95 %, KI 47, 72) og 53 % (KI 40, 66) basert på prosentvis andel pasienter med HIV-RNA < 50 kopier/mm<sup>3</sup>. Gjennomsnittlig CD4-celletall økte med 63 ± 34,5 celler/mm<sup>3</sup> fra studiestart. Varigheten av responsen var som hos voksne pasienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6–9,1 mikroM ble oppnådd etter 5 timer etter en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C<sub>max</sub> og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonale, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til maksimale plasmakonsentrasjoner (3–5 timer) forandret seg ikke etter flere doser og plasmakonsentrasjoner ved steady state ble nådd etter 6–7 dager.

Hos HIV-infiserte pasienter ved steady state var gjennomsnittlig C<sub>max</sub>, gjennomsnittlig C<sub>min</sub> og gjennomsnittlig AUC lineære ved daglige doser på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var steady state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 mikroM (29 %) [gjennomsnittlig ± S.D. (% C.V.)], steady state C<sub>min</sub> var 5,6 ± 3,2 mikroM (57 %) og AUC 184 ± 73 mikroM·t (40 %).

### Effekt av matinntak

AUC og C<sub>max</sub> etter en enkeltdose på 240 mg efavirenz mikstur hos voksne, friske frivillige økte med henholdsvis 30 % og 43 % når efavirenz ble gitt sammen med et fettriakt måltid, i forhold til gitt ved faste.

### Distribusjon

Efavirenz er sterkt bundet (ca. 99,5-99,75 %) til humane plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1-infiserte pasienter (n = 9) som fikk efavirenz 200-600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Denne andelen er ca. 3 ganger høyere enn ikke-protein-bundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

### Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronidering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antyder at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isoenzymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450-isoenzymene 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner som oppnås klinisk.

Eksposering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote G516T genetiske varianten av isoenzymet CYP2B6. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av efavirenzrelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes.

Det er vist at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. Hos friske frivillige ga gjentatte doser på 200–400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulering (22-42 % lavere) og kortere terminal

halveringstid sammenlignet med enkelt dose (se nedenfor). Det er også vist at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1-substrat) er redusert når efavirenz er tilstede (se pkt. 4.5, tabell 2).

Selv om *in vitro*-data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, så har det vært motstridende rapporter om både økt og redusert eksponering for substrater til disse enzymene når de er gitt samtidig med efavirenz *in vivo*. Den totale effekten av samtidig administrering er ikke klar.

### Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkeltdose og 40-55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14 - 34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

### Redusert leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad C), noe som indikerer et potensiale for en mye større grad av akkumulering. En studie med flere doser viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med svakt redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad B eller C) påvirker farmakokinetikken til efavirenz.

### Kjønn, rase, eldre

Selv om begrensede data antyder at både kvinner og pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, ser de ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz. Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

### Pediatrik populasjon

Hos 17 pediatrike pasienter som fikk et utprøvningspreparat tilsvarende den kommersielle formuleringen (tilpasset på bakgrunn av kroppsstørrelse for å tilsvare en 600 mg kapseldose for voksne), var steady state  $C_{max}$  11,8 mikroM, steady state  $C_{min}$  5,2 mikroM og AUC 188 mikroM·time. Hos en undergruppe på 6 barn i alderen 3 - 5 år som viste etterlevelse til legemiddelregimet, var gjennomsnittlig AUC 147 mikroM·time, noe som var 23 % lavere enn forventet. Som en følge av dette tar doseringsanbefalingene angitt i tabell 1 derfor høyde for en høyere dose efavirenz mikstur til disse yngre barna.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester.

Efavirenz induserte resorpsjon av fostere i rotte. Misdannelser ble sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencephali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz.

Gallehyperplasi ble sett hos cynomolgusaper gitt efavirenz  $\geq 1$  år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC verdier ca. 2 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved doseringslutt. Gallefibrose har blitt sett hos rotter. Kortvarige kramper ble observert hos noen aper som fikk efavirenz  $\geq 1$  år ved doser som ga AUC-verdier i plasma 4 til 13 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetsstudier viste en økning i forekomsten av tumorer i lever og lunge hos hunnmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen for tumordannelse og dens mulige relevans for mennesker er ukjent.



Karsinogenitetsstudier hos hannmus, hann- og hunnrotter var negative. Så lenge det karsinogene potensialet hos mennesker er ukjent, antyder disse dataene at den kliniske nytten av efavirenz oppveier den mulige karsinogene risikoen hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Triglyserider av middels kjedelengde  
Benzosyre (E210)  
Jordbær/peppermyntesmak [som inneholder benzylalkohol (E1519) og propylenglykol (E1520)]

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Etter første gangs åpning: 1 måned

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE-flaske med barnesikret lukkeanordning, som inneholder 180 ml mikstur, oppløsning. En doseringssprøyte til oral bruk med en adapter til å trykke inn i flaskehalsen finnes i kartongen.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/111/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 1999  
Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert  
STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert  
STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 249,6 mg laktose (som monohydrat).

### STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg efavirenz.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20,8 mg laktose (som monohydrat).

### STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg efavirenz.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 83,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

### STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

Mørkegule, kapselformede med "225" preget på den ene siden.

### STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

Gule, runde med "113" preget på den ene siden.

### STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

Gule, runde med "223" preget på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

STOCRIN er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1)-infiserte voksne, ungdommer og barn 3 år og eldre.

STOCRIN er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom, dvs. hos pasienter med CD4-tall < 50 celler/mm<sup>3</sup> eller mislykket behandling med regimer som inneholder proteasehemmere. Selv om det ikke er dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, er det foreløpig ufullstendige data angående effekten av kombinasjonsbehandling basert på proteasehemmere etter at regimer som inneholder STOCRIN har mislykkes.

For et sammendrag av klinisk og farmakodynamisk informasjon, se pkt. 5.1.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

### Dosering

Efavirenz må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

For å forbedre toleransen for bivirkninger i nervesystemet, anbefales det at dosen tas ved sengetid (se pkt. 4.8).

### *Voksne*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en nukleosidanalogueverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt, én gang daglig.

### *Dosejustering*

Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz-dosen må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol seponeres, skal den opprinnelige dosen med efavirenz gjenopptas (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz gis samtidig med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en økning av dosen med efavirenz til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5).

### *Barn og ungdom (3 til 17 år)*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 og 17 år er beskrevet i tabell 1. Efavirenz tabletter skal bare gis til barn som man vet kan svelge tabletter.

**Tabell 1**

**Barnedosering som skal administreres en gang daglig\***

Kroppsvekt kg	Efavirenz Dose (mg)*
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400
≥ 40	600

\* Efavirenz 50 mg, 200 mg og 600 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Redusert nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av en dose efavirenz utskilles imidlertid uforandret i urinen, så en svekket nyrefunksjon bør ha minimal påvirkning på utskillelsen av efavirenz (se pkt. 4.4).

#### *Redusert leverfunksjon*

Pasienter med mild leversykdom kan behandles med sin vanlige anbefalte dose efavirenz. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelaterte bivirkninger, spesielt symptomer fra nervesystem (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av efavirenz hos barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg har enda ikke blitt fastslått (tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2), og det kan ikke gis noen doseringsanbefaling.

#### Administrasjonsmåte

Det anbefales at STOCRIN tas på tom mage. Den økte konsentrasjonen av efavirenz som er observert når STOCRIN tas sammen med mat kan gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-grad C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimizid, bepridil eller sekalekaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse legemidlene, og skape et potensiale for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

Pasienter med:

- tidligere historie med plutselig død eller medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogram i familien, eller med enhver annen klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- tidligere symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjertesvikt fulgt av redusert sammentrekningshyppighet i ventre ventrikkel.
- alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (pro-arytmika).

Disse legemidlene inkluderer:

- antiarytmika i klasse IA og III,
- nevroleptika, antidepressiva,
- visse antibiotika inkludert noen legemidler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- og triazoltypen,
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- visse antimalariamidler,
- metadon.

Samtidig administrering med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventet signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Dette skyldes induksjon av CYP3A4 eller P-gp av efavirenz og forventes å føre til tap av virologisk respons.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye legemiddel i et behandlingsregime som svikter. Resistente virus oppstår raskt når efavirenz administreres som monoterapi. Når nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må potensialet for viral kryssresistens overveies (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med en kombinasjonstablett som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (f.eks. med rifampicin).

Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med efavirenz bør de respektive preparatomtalene konsulteres.

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres pga mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig. Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesyndromene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med gradvis reintroduksjon av antiretrovirale legemidler er ikke anbefalt fordi det øker muligheten for seleksjon av resistente virus.

#### Utslett

Mildt til moderat utslett er rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sår dannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig for å unngå dannelse av resistente virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz til pasienter som avsluttet behandling med andre antiretrovirale legemidler i NNRTI-gruppen, er begrenset (se pkt. 4.8). Efavirenz anbefales ikke til pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f.eks Stevens-Johnson syndrom) mens de ble behandlet med et annet NNRTI.

#### Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få disse alvorlige psykiatriske bivirkningene. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se pkt. 4.8).

## Symptomer fra nervesystemet

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsighet, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 – 4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at etterfølgende mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå.

Sen debut av nevrotoksisitet, inkludert ataksi og encefalopati (nedsatt bevissthet, forvirring, nedsatt psykomotorisk tempo, psykose, delirium), kan oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med efavirenz. Noen tilfeller av sen debut av nevrotoksisitet har forekommet hos pasienter med CYP2B6-genetisk polymorfisme, som er assosiert med økte nivåer av efavirenz til tross for standard dosering av Stocrin. Pasienter med tegn og symptomer på alvorlige nevrologiske bivirkninger bør evalueres umiddelbart for å vurdere sannsynligheten for at bivirkningene er relatert til bruk av efavirenz, og dersom seponering av Stocrin er nødvendig.

## Krampeanfall

Kramper har vært sett hos pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med epileptiske anfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antiepileptika som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk overvåking av plasmanivåene. Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en interaksjonsstudie der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos pasienter med epilepsi i anamnesen.

## Leverreaksjoner

Noen få rapporter viser forekomst av leversvikt hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzzymer bør overveies hos pasienter uten tidligere leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

## QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Alternativer til efavirenz bør vurderes når det administreres sammen med et legemiddel med kjent risiko for torsades de pointes, eller når det administreres til pasienter med en høyere risiko for torsades de pointes.

## Effekt av matinntak

Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz (se pkt. 5.2) og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales at efavirenz tas på tom mage, helst ved sengetid.

## Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og

om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Lever sykdom*

Efavirenz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) og anbefales ikke hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon på grunn av utilstrekkelige data til å bestemme hvorvidt en dosejustering er påkrevet. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter med kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med svakt redusert leverfunksjon. Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på doseavhengige bivirkninger, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt ved bruk av efavirenz hos pasienter med alvorlig underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til mer enn 5 ganger øvre normal verdi, bør fordelen ved fortsatt behandling med efavirenz vurderes mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes (se pkt. 4.8).

Overvåkning av leverenzymene er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men siden mindre enn 1 % av efavirenz dosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke utskillelsen av efavirenz minimalt (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt, og tett oppfølging er anbefalt hos slike pasienter.

#### *Eldre*

Det er for få eldre pasienter som er vurdert i kliniske studier til at man kan avgjøre om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter.



### Pediatrik populasjon

Efavirenz er ikke undersøkt hos barn som er under 3 år eller veier mindre enn 13 kg. Derfor bør efavirenz ikke gis til barn under 3 år.

Utslett ble rapportert hos 26 av 57 barn (46 %) behandlet med efavirenz i løpet av en periode på 48 uker og var alvorlig hos tre pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Personer med disse lidelsene kan ta efavirenz mikstur, som er laktosefri.

### Natrium

Disse legemidlene inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Andre forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Det er derfor en teoretisk mulighet for at efavirenz til å begynne med kan øke eksponeringen av CYP3A4-substrater og forsiktighet skal utvises for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9, men hemming av disse enzymene er også sett *in vitro* og den totale effekten av samtidig administrering av substrater av disse enzymene er uklar (se pkt. 5.2).

Eksponeringen for efavirenz kan økes når legemidlet gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer CYP3A4 eller CYP2B6-aktiviteten. Forbindelser eller urtepreparater (f. eks. *Ginkgo biloba*-ekstrakter og johannesurt) som inducerer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

### QT-forlengende legemidler

Efavirenz er kontraindisert ved samtidig administrering med legemidler (kan forårsake forlenget QTc-intervall og torsades de pointes) slik som: antiarytmika i klasse IA og III; nevroleptika og antidepressiva; visse antibiotika inkludert noen midler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- eller triazoltypen; visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol); cisaprid; flekainid; visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3).

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Efavirenz må ikke gis sammen med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventet signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir som skyldes induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner, og som forventes å føre til tap av virologisk respons mot elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

#### Johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering av efavirenz og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene av efavirenz kan bli redusert ved samtidig bruk av johannesurt fordi johannesurt kan indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirenznivåene må kontrolleres. Efavirenznivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirenz dosen. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.3).

#### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz og proteasehemmere, andre antiretrovirale preparater enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 2 nedenfor (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔” og en gang hver 8. eller 12. time som “q8t” eller “q12t”). Konfidensintervall på 90 % eller 95 % er angitt i parentes hvis tilgjengelig. Studiene ble utført med friske frivillige dersom ikke annet er angitt.

**Tabell 2: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler hos voksne**

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Antivirale midler mot HIV</b>		
<b>Proteasehemmere (PI)</b>		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/100 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av atazanavir med en NNRT-hemmer er påkrevet, kan en økning av dosen av både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, vurderes sammen med tett klinisk overvåking.
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/200 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C <sub>min</sub> kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning	

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg to ganger daglig*/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)  *lavere enn anbefalte doser, liknende funn er forventet ved anbefalte doser.	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4-induksjon) Efavirenz: AUC : ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4-hemming)	Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, skal et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.
Fosamprenavir/Sakinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1 000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP 3A4-induksjon) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon	Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke kjent, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som består av både efavirenz og indinavir.  Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6t til ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Geometrisk gjennomsnittlig C <sub>min</sub> for indinavir (0,33 mg/l) når det ble gitt sammen med ritonavir og efavirenz, var høyere enn gjennomsnittlig historisk C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) når indinavir ble gitt alene i dosen 800 mg q8t. Hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 6) var farmakokinetikken til indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige.	Se også raden for ritonavir nedenfor.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<p>Lopinavir/Ritonavir myke kapsler eller mikstur/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/Ritonavir tabletter/ Efavirenz</p> <p>(400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p> <p>(500/125 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir</p> <p>Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz</p>	<p>Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir myk kapsel eller mikstur med 33% overveies (4 kapsler/~6,5 ml to ganger daglig i stedet for 3 kapsler/5 ml to ganger daglig). Forsiktighet må utvises siden denne dosejusteringen kan være uilstrekkelig hos noen pasienter. Dosen av lopinavir/ritonavir tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig når den gis sammen efavirenz 600 mg en gang daglig. Se også raden for ritonavir nedenfor.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinasjonen ble vanligvis godt tolerert.</p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C<sub>max</sub>: ↔ Morgen C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86)<sup>b</sup> Kveld C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46)<sup>b</sup> (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme)</p> <p>Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (f.eks. forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymmer). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.</p>	<p>På grunn av en mulig farmakodynamisk interaksjon bør muligheten for økning i forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz tas i betraktning når efavirenz brukes sammen med lavdose ritonavir.</p>
<p>Sakinavir/Ritonavir/Efavirenz</p>	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p>	<p>Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling. Se også raden for ritonavir ovenfor. Bruk av efavirenz i kombinasjon med sakinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke.</p>

**CCR5-antagonist**

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 4 5% (↓ 38 til ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
<b>Integrasestregoverføringshemmere (ISTI, «integrase strand transfer inhibitors»)</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ - )	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1-induksjon)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir.
<b>NRT-hemmere og NNRT-hemmere</b>		
NRT-hemmere/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproksil. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRT-hemmere metaboliseres på en annen måte enn efavirenz, og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
NNRT-hemmere/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist seg å være fordelaktig med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
<b>Antivirale midler mot hepatitt C</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A-induksjon - effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 %	Laveste plasmakonsentrasjon av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Den kliniske betydningen av denne observerte nedgangen i laveste boceprevirkonsentrasjon er ikke vurdert direkte.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg hver 8. time/600 mg en gang daglig)	Telaprevir (750 mg hver 8. time): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A-induksjon av efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir gis samtidig, bør doseringen av telaprevir være 1,125 mg hver 8. time.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4-enzyminduksjon)	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz resulterte i signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av simeprevir på grunn av CYP3A-induksjon av efavirenz, som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz anbefales ikke.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 %  Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C <sub>max</sub> : ↓ 87 %	Samtidig administrering av STOCRIN og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3) siden det kan føre til tap av virologisk respons mot elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir som følge av induksjon av CYP3A4 eller P-gp (se preparatomtalen til elbasvir/grazoprevir for ytterligere informasjon).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Sofosbuvir: C <sub>max</sub> ↑ 38 %  Velpatasvir AUC ↓ 53 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>min</sub> ↓ 57 %  Forventet: ↓ Voksilaprevir	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og sofosbuvir/velpatasvir er vist å signifikant redusere plasmakonsentrasjonen av velpatasvir på grunn av CYP3A-induksjon av efavirenz, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av velpatasvir. Selv om det ikke er undersøkt, forventes en tilsvarende reduksjon i eksponeringen for voksilaprevir. Samtidig administrering av STOCRIN og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir anbefales ikke (se preparatomtalen til sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir for ytterligere informasjon).
Glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for glekaprevir/pibrentasvir for mer informasjon.
<b>Antibiotika</b>		
Azitromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t/400 mg en gang daglig)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46 % av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	Den kliniske betydningen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan overveies. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induksjon)	Daglig dose av rifabutin bør økes med 50 % når den gis sammen med efavirenz. Dobling av rifabutindosen overveies i behandlingsregimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig vurdert. Det bør tas hensyn til individuell toleranse og virologisk respons når dosen justeres (se pkt. 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induksjon)	Sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer kan økning av daglig dose efavirenz til 800 mg gi samme eksponering som en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for rifampicin, inkludert 600 mg.
<b>Antimykotika</b>		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t/600 mg en gang daglig)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon i konsentrasjonen av itraconazol: CYP3A4-induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk endring.	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol, bør alternativ antimykotisk behandling overveies.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg en gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås medmindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.



Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<p>Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig/400 mg en gang daglig)</p> <p>Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig/300 mg en gang daglig)</p>	<p>Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C<sub>max</sub>: ↓ 61 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C<sub>max</sub>: ↑ 38 %</p> <p>Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔**</p> <p>*sammenlignet med 200 mg to ganger daglig alene **sammenlignet med 600 mg en gang daglig alene (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme)</p>	<p>Når efavirenz gis sammen med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig, og dosen av efavirenz må reduseres med 50 %, d.v.s. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.</p>
<p>Flukonazol/Efavirenz (200 mg en gang daglig/400 mg en gang daglig)</p>	<p>Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.</p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.</p>
<p>Ketokonazol og andre imidazol-antimykotika</p>	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt</p>	<p>Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.</p>
<b>Antimalaria</b>		
<p>Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser av 4 tabletter hver i løpet av 3 dager/600 mg en gang daglig)</p> <p>Atovakvon og proguanil hydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (CYP3A4-induksjon)</p> <p>Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronidering)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Siden reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin, eller lumefantrin kan føre til redusert effekt av antimalariamiddel, anbefales forsiktighet når efavirenz og artemeter/lumefantrin tabletter gis sammen.</p> <p>Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås.</p>
<b>SYREREDUSERENDE MIDLER</b>		
<p>Aluminiumhydroksid-magnesiumhydroksid-simetikon-antacida/Efavirenz (30 ml enkeltdose/400 mg enkeltdose)</p> <p>Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose/400 mg enkeltdose)</p>	<p>Hverken aluminium/magnesiumhydroksid-antacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.</p>	<p>Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyreens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.</p>

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32) Disse endringene antas ikke å være klinisk signifikante.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) Reduksjon i konsentrasjonen av karbamazepin: CYP3A4-induksjon; reduksjon i konsentrasjonen av efavirenz: CYP3A4- og CYP2B6-induksjon) Steady state AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> for den aktive karbamazepinepoxid-metabolitten forble uendret. Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies. Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåkes regelmessig.
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450-isoenzymer	Interaksjonen er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning i plasmakonsentrasjonen av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrater for CYP450-isoenzymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz gis sammen med et antikonvulsivt middel som er et substrat for CYP450-isoenzymer, må nivåene av de antikonvulsive midlene overvåkes regelmessig.
Valproinsyre/Efavirenz (250 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. Pasientene bør overvåkes med tanke på kontroll av kramper.

<b>Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)</b>	<b>Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig<sup>a</sup> (mekanisme)</b>	<b>Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz</b>
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatrin og gabapentin utelukkende elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de vil konkurrere om de samme metabolske enzymer og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Sertralindosen bør økes i henhold til klinisk respons. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har samme metabolske profil som paroksetin, d.v.s. sterk hemmende effekt på CYP2D6, forventes ingen interaksjon med fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>Noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
<b>ANTI-HISTAMINER</b>		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse endringene er ikke antatt å være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>KARDIOVASKULÆRE MIDLER</b>		
<b>Kalsiumkanalblokkere</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Diltiazem:  AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79)  C<sub>max</sub>: ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68)  C<sub>min</sub>: ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75)  Desacetyldiltiazem:  AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)  N-monodesmetyldiltiazem:  AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)  Efavirenz:  AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18)  C<sub>max</sub>: ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26)  (CYP3A4-induksjon)  Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.</p>	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nikardipin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkeren	Dosen av kalsiumkanalblokkeren bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for kalsiumkanalblokkeren).
<b>LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER</b>		
<b>HMG-Co-A-reduktasehemmere</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Atorvastatin:  AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26)  2-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)  4-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51)  Totalt aktive HMG Co-A-reduktasehemmere:  AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av atorvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for atorvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Pravastatin:  AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57)  C<sub>max</sub>: ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av pravastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for pravastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79)</p> <p>Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58)</p> <p>Totalt aktive HMG Co-A - reductasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon)</p> <p>Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirker ikke AUC eller C<sub>max</sub>-verdiene for efavirenz.</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for simvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, og det forventes derfor ingen interaksjon med efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA</b>		
Oralt: Etinyløstradiol+Norgestimat/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Etinyløstradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C<sub>max</sub>: ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolismen)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske betydningen av disse virkningene er ikke kjent.</p>	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Injeksjon: Depomedroksyprogesteron-acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. enkeltdose DMPA)	I en 3-måneders interaksjonsstudie ble det ikke sett signifikante endringer i de farmakokinetiske parametrene for MPA mellom personer som fikk antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz, og personer som ikke fikk antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre forsøksleger, til tross for at plasmanivåene av MPA var mer variable i den andre studien. I begge studiene holdt plasma progesteronnivåene seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet tilfeldige rapporter om prevensjonssvikt med etonogestrel hos pasienter som har fått efavirenz.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
<b>IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER</b>		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP 3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponeringen for efavirenz.	Dosejustering av det immunsuppressive midlet kan være påkrevet. Nøye overvåking av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst 2 uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales ved oppstart eller avslutning av behandling med efavirenz.
<b>OPIOIDER</b>		
Metadon/Efavirenz (stabilt vedlikehold, 35-100 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte sprøytebrukere førte samtidig administrering av efavirenz og metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å lindre abstinenssymptomene.	Samtidig administrering med efavirenz skal unngås på grunn av risikoen for QTc-forlengelse (se pkt 4.3).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Buprenorfin/Nalokson/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for redusert eksponering for buprenorfin viste ingen pasienter symptomer på abstinens. Dosejustering av buprenorfin eller efavirenz er antakelig ikke nødvendig når preparatene gis samtidig.

<sup>a</sup> 90 % konfidensintervall dersom ikke annet er angitt.

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

*Andre interaksjoner:* efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert i enkelte screening assays hos både ikke-infiserte og HIV-infiserte personer som fikk efavirenz. Påvisning ved hjelp av en mer spesifikk metode som f.eks. gasskromatografi/massespektrometri anbefales i slike tilfeller.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Prevensjon hos menn og kvinner

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5). På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz anbefales adekvat prevensjon i 12 uker etter seponering av efavirenz.

##### Graviditet

Efavirenz skal ikke brukes under graviditet med mindre pasientens kliniske tilstand krever slik behandling. Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før de starter behandling med efavirenz (se pkt. 5.3).

Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrallrørsdefekter, inkludert meningomyelocel, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevrallrørsdefekter er rapportert med en kombinasjonstablett med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrallrørsdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrallrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

Per. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrallrørsdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevrallrørsdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser er sett hos fostere fra efavirenz-behandlede apekatter (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er påvist at efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av efavirenz på nyfødte/spedbarn. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med efavirenz. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke ammer sine barn under noen omstendighet for å forhindre overføring av HIV.

### Fertilitet

Effekten av efavirenz på hann- og hunnrotters fertilitet er kun vurdert ved doser som ga systemisk legemiddeleksponering lik eller lavere enn det som oppnås hos mennesker som får anbefalt dose efavirenz. I disse studiene påvirket ikke efavirenz paring eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (doser inntil 100 mg/kg/2 ganger daglig) og påvirket ikke sæd eller avkom av behandlede hannrotter (doser inntil 200 mg/2 ganger daglig). Reproduksjonsevnen til avkom født av hunnrotter som fikk efavirenz, ble ikke påvirket.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt i over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRTI i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med minst moderat alvorlighetsgrad rapportert hos minst 5 % av pasientene, utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). De mest merkbare bivirkningene med efavirenz er utslett og symptomer fra sentralnervesystem. Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis like etter behandlingsstart og gir seg vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, psykiatriske bivirkninger som alvorlig depresjon, selvmord og psykoselignende oppførsel, og epileptiske anfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen ved langtidsbruk av behandlingsregimer som inneholder efavirenz ble vurdert i en kontrollert studie (006) hvor pasientene fikk enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, median varighet 180 uker), efavirenz + indinavir (n = 415, median varighet 102 uker) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, median varighet 76 uker). Langtidsbruk av efavirenz i denne studien førte ikke til noen nye bekymringer angående sikkerheten.

### Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger med moderat eller høyere alvorlighetsgrad rapportert i kliniske studier med anbefalt dose efavirenz i kombinasjonsbehandling (n = 1008), og med minimum en mulig sammenheng med behandlingen (basert på utprøvers vurdering), er oppsummert nedenfor. Bivirkninger som er observert etter markedsføring i tilknytning til antivirale behandlingsregimer som inneholder efavirenz, er også inkludert og skrevet i kursiv. Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10000$ ); eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).



<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
mindre vanlige	hypersensitivitet
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
vanlige	hypertriglyseridemi*
mindre vanlige	hyperkolesterolemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, <i>psykose</i> <sup>‡</sup> , selvmordsforsøk, selvmordstanker, katatoni*
sjeldne	<i>vrangforestillinger</i> <sup>‡‡</sup> , <i>nevrose</i> <sup>‡‡</sup> , <i>fullført selvmord</i> <sup>‡‡*</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
vanlige	<i>koordinasjons- og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen</i> <sup>‡</sup> , svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0 %)*
mindre vanlige	oppvisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, <i>tremor</i> <sup>‡</sup>
ikke kjent	<i>encefalopati</i>
<b>Øyesykdommer</b>	
mindre vanlige	tåkesyn
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
mindre vanlige	<i>tinnitus</i> <sup>‡</sup> , vertigo
<b>Karsykdommer</b>	
mindre vanlige	<i>rødme</i> <sup>‡</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
vanlige	abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast
mindre vanlige	pankreatitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
vanlige	økt aspartataminotransferase (ASAT)*, økt alaninaminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mindre vanlige	akutt hepatitt
sjeldne	<i>leversvikt</i> <sup>‡‡*</sup>

<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
svært vanlige	utslett (11,6 %)*
vanlige	kløe
mindre vanlige	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*
sjeldne	<i>fotoallergisk dermatitt</i> <sup>‡</sup>
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
mindre vanlige	gynekomasti
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
vanlige	tretthet

\*,<sup>‡</sup>,<sup>##</sup> Se pkt. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for mer detaljer.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Informasjon vedrørende bivirkningsovervåkning etter markedsføring*

<sup>‡</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, frekvensene ble derimot beregnet på bakgrunn av data fra 16 kliniske studier (n = 3969).

<sup>##</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske studier. Frekvenskategorien "sjeldne" var definert i henhold til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2 Sept 2009)" på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser for antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske studiene (n = 3969).

#### *Utslett*

I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % seponerte behandlingen pga utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen pga utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen.

Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler i NNRTI klassen, er begrenset. Rapportert forekomst av tilbakevendende utslett etter overføring fra nevirapin til efavirenz-terapi, primært basert på retrospektive kohortdata fra publisert litteratur, varierte fra 13 til 18 % sammelignet med forekomst observert i pasienter behandlet med efavirenz i kliniske studier. (Se pkt. 4.4.)

### *Psykiatriske symptomer*

Alvorlige psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. I kontrollerte studier var frekvensen av spesifikke alvorlige psykiatriske hendelser:

	Efavirenzregime (n=1008)	Kontrollregime (n=635)
- alvorlig depresjon	1,6 %	0,6 %
- selvmordstanker	0,6 %	0,3 %
- ikke-fatale selvmordsforsøk	0,4 %	0 %
- aggressiv oppførsel	0,4 %	0,3 %
- paranoide reaksjoner	0,4 %	0,3 %
- maniske reaksjoner	0,1 %	0 %

Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkningene med frekvens for hver av bivirkningene ovenfor i området 0,3 % for maniske reaksjoner til 2,0 % for både alvorlig depresjon og selvmordstanker. Etter markedsføring er det også rapportert om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni.

### *Symptomer fra nervesystemet*

Vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsigheit, svekket konsentrasjonsevne og unormale drømmer. Symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet ble sett hos 19 % (alvorlige 2,0 %) av pasientene sammenlignet med 9 % (alvorlige 1,0 %) av pasientene som fikk kontrollbehandling. I kliniske studier har 2 % av pasientene behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen pga. slike symptomer.

Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter de første 2 – 4 ukene. I en studie med frivillige uten infeksjon, var median tid for starten av et representativt symptom fra nervesystemet 1 time etter dosering, og median varighet var 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan opptre oftere når efavirenz tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som fortsetter å ha disse symptomene (se pkt. 4.2). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Analysen av langtidsdataene viste at utover 24 ukers behandling var insidensen for nye symptomer fra nervesystem hos pasienter behandlet med efavirenz, vanligvis lik de i kontrollarmen.

Ataksi og encefalopati assosiert med høye nivåer av efavirenz, som oppstår måneder til år etter oppstart av behandling med efavirenz har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

### *Leversvikt*

Enkelte av rapportene om leversvikt etter markedsføring, inkludert tilfeller hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, var kjennetegnet av et fulminant forløp, som i noen tilfeller progredierte til transplantasjon eller død.

### *Immunt reaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### *Unormale laboratorieverdier*

Leverenzym: økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 3 % av 1008 pasienter behandlet med 600 mg efavirenz (5 - 8 % etter langtidsbehandling i studie 006). Liknende økninger ble sett hos pasienter som fikk kontrollbehandling (5 % etter langtidsbehandling). Økning i GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 1,5 - 2 % av pasientene som fikk kontrollbehandling (7 % hos efavirenzbehandlede pasienter og 3 % hos kontrollpasienter etter langtidsbruk). Frittstående økninger i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan komme av enzyminduksjon. I langtidsstudien (006) sluttet 1 % av pasientene i hver behandlingsgruppe på grunn av lever- eller galleveissykdommer.

Amylase: i en undergruppe på 1008 pasienter i kliniske studier, ble asymptomatiske økninger i serumamylase større enn 1,5 ganger øvre normal verdi sett hos 10 % av pasientene behandlet med efavirenz og 6 % av pasientene på sammenligningsbehandling. Den kliniske signifikansen av asymptomatiske økninger i serumamylase er ukjent.

### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### Pediatrik populasjon

Bivirkninger rapportert hos barn var generelt lik bivirkninger hos voksne. Utslett ble rapportert oftere hos barn (i en klinisk studie med 57 barn som fikk efavirenz i en periode på 48 uker, ble utslett rapportert hos 46 %) og var ofte mer alvorlige enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 5,3 % av barna). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz hos barn. Selv om symptomer fra nervesystemet er vanskelig å rapportere for små barn, synes slike symptomer å forekomme sjeldnere hos barn, og de var vanligvis milde. I en studie med 57 barn opplevde 3,5 % av pasientene symptomer fra nervesystemet av moderat intensitet, hovedsakelig svimmelhet. Ingen av barna hadde alvorlige symptomer eller måtte avbryte behandlingen på grunn av symptomer fra nervesystemet.

### Andre spesielle populasjoner

#### *Leverenzym hos pasienter som også er infisert med hepatitt B eller C*

I langtidsstudien 006 var 137 av pasientene i behandlingsregimer med efavirenz (median behandlingsvarighet 68 uker) og 84 av pasientene i kontrollregimet (median varighet 56 uker) seropositive ved screening for hepatitt B (positive for overflateantigen) og/eller C (hepatitt C antistoffpositive). Blant co-infiserte pasienter i studie 006 utviklet 13 % av de efavirenz-behandlede pasientene og 7 % i kontrollgruppen økning i ASAT på mer enn fem ganger øvre normalverdi, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi. Blant co-infiserte pasienter sluttet 3 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz og 2 % i kontrollgruppen på grunn av leversykdommer (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i symptomer fra nervesystemet. En pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåkning av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk.  
Ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere. ATC-kode: J05A G03

#### Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1-reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2-RT eller cellulær DNA-polymerase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble undersøkt i en åpen, positiv- og placebokontrollert krysningstudie på QT med faste enkeltsekvenser med 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med økt forekomst av CYP2B6-polymorfismer. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for efavirenz etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype var 2,25 ganger den gjennomsnittlige  $C_{max}$  observert hos forsøkspersoner med CYP2B6\*1/\*1-genotype. Det ble observert en positiv sammenheng mellom efavirenzkonsentrasjonen og QTc-forlengelse. Basert på sammenhengen mellom konsentrasjon og QTc er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og dens øvre grense for 90 %-konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager (se pkt. 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av vill type eller zidovudin-resistente laboratorie- eller kliniske isolater *in vitro* varierte fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag-/monocyttkulturer.

#### Resistens

Effekten av efavirenz i cellekulturer på virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitusjoner i proteasen, er lik effekten som er sett på virusstammer av vill type. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens mot efavirenz i cellekultur falt sammen med en leucin-til-isoleucin-endring i posisjon 100 (L100I, 17 til 22 ganger resistens) og en lysin-til-asparagin-endring i posisjon 103 (K103N, 18 til 33 ganger resistens). Mer enn 100 ganger tap av følsomhet ble sett for HIV-varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyresubstitusjoner i RT.

K103N var den hyppigste RT-substitusjonen sett i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble sett hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz

som fikk virologisk svikt. Substitusjoner i RT-posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antivirale legemidler brukt i kombinasjon med efavirenz.

### Kryssresistens

Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N-substitusjonen faller sammen med tap av følsomhet for alle tre NNRTIs. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N-substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT, var ikke kryssresistent for efavirenz.

Virale isolater fra PBMCs fra pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt (økt virusmengde), ble undersøkt med hensyn på følsomhet for NNRTIs. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenzresistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-resistente isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin-substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte efavirenzisolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen, forble følsomme overfor efavirenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene og de forskjellige virkningsmekanismene.

### Klinisk effekt

Efavirenz er ikke undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskreden HIV-sykdom, det vil si med CD4-tall < 50 celler/mm<sup>3</sup>, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRTI. Klinisk erfaring fra kontrollerte studier med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin er begrenset.

To kontrollerte studier (006 og ACTG 364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRTIs og/eller proteasehemmere, har gitt reduksjon i virusmengde til under analysemetodens kvantifiseringsgrense og økning i CD4-lymfocytter hos HIV-infiserte pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling, og hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. I disse studiene var efavirenzdosen 600 mg en gang daglig; indinavirdosen var 1000 mg hver 8. time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver 8. time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg 3 ganger daglig. Standarddoser for NRTIs gitt hver 12. time ble brukt i alle disse studiene.

I den åpne og randomiserte 006-studien ble efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir sammenlignet med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1266 pasienter som ikke hadde vært behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTIs eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4-celler ved baseline var 341 celler/mm<sup>3</sup> og gjennomsnittlig HIV-RNA-nivå var 60250 kopier/ml. Effekteresultatene for 006-studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker, finnes i tabell 3. I analysen av andel respondere (ikke fullført er lik behandlingssvikt i analysen [NC = F]) ble pasienter som avsluttet studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde manglende HIV-RNA-målinger som enten ble gjort før eller etter en måling over analysemetodens kvantifiseringsgrense, antatt å ha HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved de manglende tidspunktene.

**Tabell 3: Effektresultater for studie 006**

		Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA		Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra baseline celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	< 50 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	
Behandlingsregime <sup>d</sup>	n	48 uker	48 uker	48 uker
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt.

<sup>b</sup> KI, konfidensintervall.

<sup>c</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet.

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

Resultatene ved 168 uker fra 006-studien (160 pasienter fullførte studien behandlet med EFV + IDV, 196 pasienter med EFV + ZDV + 3TC og 127 pasienter med EDV + ZDV + 3TC) antyder at responsen er vedvarende ved langtidsbruk når en ser på andelen pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml, HIV-RNA < 50 kopier/ml og gjennomsnittlig endring i antall CD4-celler fra baseline.

Effektresultatene for studiene ACTG 364 og 020 finnes i tabell 4. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs, men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs, men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. Legen kunne endre pasientenes NRTI-regime når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRTIs.

**Tabell 4: Effektresultater for studiene ACTG 364 og 020**

		Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>d</sup> )	
Studienummer/ Behandlingsregime <sup>b</sup>	n	% (95 % KI <sup>c</sup> )	% (95 % KI)	% (95 % KI)			
Studie ACTG 364 48 uker		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70 (59, 82)	---	---	107	(17,9)	
EFV + NRTIs	65	58 (46, 70)	---	---	114	(21,0)	
NFV + NRTIs	66	30 (19, 42)	---	---	94	(13,6)	
Studie 020 24 uker		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60 (52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)	
IDV + NRTIs	170	51 (43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)	

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidreverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> KI, konfidensintervall for antall pasienter som responderte

<sup>d</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet

---, ikke testet

*Pediatrisk populasjon:* ACTG 382 er en pågående ukontrollert studie med 57 NRTI-eksponerte barn (3–16 år) hvor farmakokinetikk, antiviral aktivitet og sikkerhet ved efavirenz i kombinasjon med nelfinavir (20-30 mg/kg gitt tre ganger daglig) og en eller flere NRTI blir vurdert. Startdosen for efavirenz tilsvarer 600 mg en gang daglig justert i forhold til kroppsvekt. Responsraten, basert på NC = F - analysen av prosentvis andel av pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml ved uke 48 var 60 % (95 %, KI 47, 72) og 53 % (KI 40, 66) basert på prosentvis andel pasienter med HIV-RNA < 50 kopier/mm<sup>3</sup>. Gjennomsnittlig CD4-celletall økte med 63 ± 34,5 celler/mm<sup>3</sup> fra studiestart. Varigheten av responsen var som hos voksne pasienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6–9,1 mikroM ble oppnådd etter 5 timer etter en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C<sub>max</sub> og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonalt, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til maksimale plasmakonsentrasjoner (3–5 timer) forandret seg ikke etter flere doser, og plasmakonsentrasjoner ved steady state ble nådd etter 6–7 dager.

I HIV-infiserte pasienter ved steady state var gjennomsnittlig C<sub>max</sub>, gjennomsnittlig C<sub>min</sub> og gjennomsnittlig AUC lineære ved daglige doser på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var steady state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 mikroM (29 %) [gjennomsnittlig ± S.D. (% C.V.)], steady state C<sub>min</sub> var 5,6 ± 3,2 mikroM (57 %) og AUC 184 ± 73 mikroM·t (40 %).

### Effekt av matinntak

AUC og C<sub>max</sub> etter en enkelt dose på 600 mg efavirenz filmdrasjerte tabletter hos friske frivillige økte med henholdsvis 28 % (90 % CI: 22–33 %) og 79 % (90 % CI: 58–102 %) når efavirenz ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold i forhold til gitt ved faste (se pkt. 4.4).

### Distribusjon

Efavirenz er sterkt bundet (ca. 99,5–99,75 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1-infiserte pasienter (n = 9) som fikk efavirenz 200–600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Denne andelen er ca. 3 ganger høyere enn ikke-protein-bundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

### Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronidering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antydte at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isoenzymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450-isoenzymene 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken.

Eksposering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote G516T genetiske varianten av isoenzymet CYP2B6. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av efavirenzrelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes.

Det er vist at efavirenz induserer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. Hos friske frivillige ga gjentatte doser på 200–400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulering (22–42 % lavere) og kortere



terminal halveringstid sammenlignet med enkelt dose (se nedenfor). Det er også vist at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1-substrat) er redusert når efavirenz er tilstede (se pkt. 4.5, tabell 2).

Selv om *in vitro*-data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, så har det vært motstridende rapporter om både økt og redusert eksponering for substrater til disse enzymene når de er gitt samtidig med efavirenz *in vivo*. Den totale effekten av samtidig administrering er ikke klar.

### Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose og 40-55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14–34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

### Redusert leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad C), noe som indikerer et potensiale for en mye større grad av akkumulering. En studie med flere doser viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med svakt redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad B eller C) påvirker farmakokinetikken til efavirenz.

### Kjønn, rase, eldre

Selv om begrensede data antyder at både kvinner og pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, ser de ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz. Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

### Pediatrik populasjon

Ekvivalent dose av 600 mg efavirenz ble gitt til 49 barn (dosen ble justert i forhold til kroppsstørrelsen basert på vekt). Steady state  $C_{max}$  var 14,1 mikroM, steady state  $C_{min}$  var 5,6 mikroM og AUC var 216 mikroM·t. Farmakokinetikken hos barn var lik den hos voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester.

Efavirenz inducerer resorpsjon av fostere hos rotter. Misdannelser har blitt sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencephali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz.

Gallehyperplasi ble sett hos cynomolgusaper gitt efavirenz  $\geq 1$  år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC-verdier ca. 2 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved doseringslutt. Gallefibrose ble sett hos rotter. Kortvarige kramper ble observert hos noen aper som fikk efavirenz  $\geq 1$  år ved doser som ga AUC-verdier i plasma 4 til 13 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetsstudier viste en økning i forekomsten av tumorer i lever og lunge hos hunnmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen for tumordannelse og dens mulige relevans for mennesker er ukjent.

Karsinogenitetsstudier hos hannmus, hann- og hunnrotter var negative. Så lenge det karsinogene potensialet hos mennesker er ukjent, antyder disse dataene at den kliniske nytten av efavirenz oppveier den mulige karsinogene risikoen hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

#### STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

#### STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Boks: 3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

HDPE-bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

#### STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

HDPE-bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

#### STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

HDPE-bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 90 filmdrasjerte tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waardeweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 1999  
Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 30 mg/ml mikstur, oppløsning  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder: efavirenz 30 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder benzosyre (E210) og benzylalkohol (E1519).  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 ml mikstur, oppløsning  
En doseringsprøyte til oral bruk med en trykk-inn flaskehalsadapter .

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Må brukes innen en måned etter at flasken er åpnet.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/111/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

STOCRIN 30 mg/ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 30 mg/ml mikstur, oppløsning  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder: efavirenz 30 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder benzosyre (E210) og benzylalkohol (E1519).  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 ml mikstur, oppløsning  
En doseringsprøyte til oral bruk med en trykk-inn flaskehalsadapter .

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato  
Må brukes innen en måned etter at flasken er åpnet.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/111/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 600 mg filmdrasjerte tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/111/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

STOCRIN 600 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 600 mg filmdrasjerte tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/111/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 50 mg filmdrasjerte tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: efavirenz 50 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/111/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

STOCRIN 50 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 50 mg filmdrasjerte tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: efavirenz 50 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/111/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 200 mg filmdrasjerte tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: efavirenz 200 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/111/011

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

STOCRIN 200 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

STOCRIN 200 mg filmdrasjerte tablett  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: efavirenz 200 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/111/011

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Stocrin 30 mg/ml mikstur, oppløsning efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stocrin
3. Hvordan du bruker Stocrin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stocrin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot**

Stocrin, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosidrevertanskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 år og eldre.

Legen har forskrevet Stocrin til deg fordi du har en HIV-infeksjon. Stocrin tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Stocrin**

**Bruk ikke Stocrin**

- **dersom du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- **hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.**
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og Stocrin»):**
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)

- **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
- **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)
- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatriske sykdommer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)
- **elbasvir/grazoprevir**

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med Stocrin, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at Stocrin slutter å virke som det skal.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Stocrin.

- **Stocrin skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med Stocrin startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindre viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre** mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre ved seksuell kontakt eller overføring via blod. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker Stocrin.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar Stocrin. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt

leveren din fungerer eller kan bytte legemidlet ditt med et annet. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta Stocrin** (se avsnitt 2, *Bruk ikke Stocrin*).

- **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**
- **Når du begynner å ta Stocrin, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger (falske tanker) eller hallusinasjoner (ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører).** Disse bivirkningene kan oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Informer legen din dersom du opplever noen symptomer.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta Stocrin og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av Stocrin.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang.  
I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

Stocrin er ikke anbefalt til barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg, da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Stocrin**

**Du må ikke ta Stocrin sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke Stocrin", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba*-ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av Stocrin eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet.

**Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV-infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, sakinavir eller fosamprenavir/sakinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med Stocrin hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex:** klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. Stocrin kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og vorikonazol kan øke mengden Stocrin i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itraconazol. Stocrin kan redusere mengden itraconazol i blodet.
  - posakonazol. Stocrin kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: Stocrin kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. Stocrin kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Stocrin kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at Stocrin sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotikaavhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.

- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta Stocrin, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.
- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta Stocrin, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f.eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). Stocrin kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar Stocrin mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med Stocrin var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba-ekstrakter** (et naturmiddel)
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med Stocrin og i 12 uker etter avsluttet behandling.** Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Stocrin.

**Hvis du kan bli gravid mens du får Stocrin,** må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med Stocrin.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke Stocrin hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt Stocrin eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker Stocrin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Stocrin inneholder efavirenz og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.**

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Stocrin 30 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder benzosyre**

Dette legemidlet inneholder 1 mg benzosyre (E210) i hver ml.

### **Stocrin 30 mg/ml mikstur,oppløsning inneholder benzylalkohol**

Dette legemidlet inneholder inntil 0,816 mg benzylalkohol (E1519) i hver ml.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

## **3. Hvordan du bruker Stocrin**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

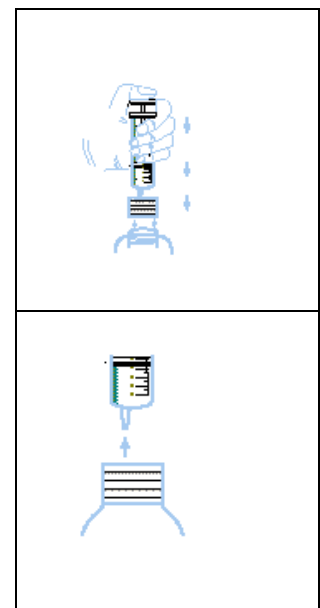
- Dosen for voksne er 24 ml én gang daglig.
- Stocrin-dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og Stocrin).
- Stocrin mikstur, oppløsning kan tas med eller uten mat.

Dosen av Stocrin mikstur, oppløsning er ikke den samme i mg som for Stocrin filmdrasjerte tabletter.

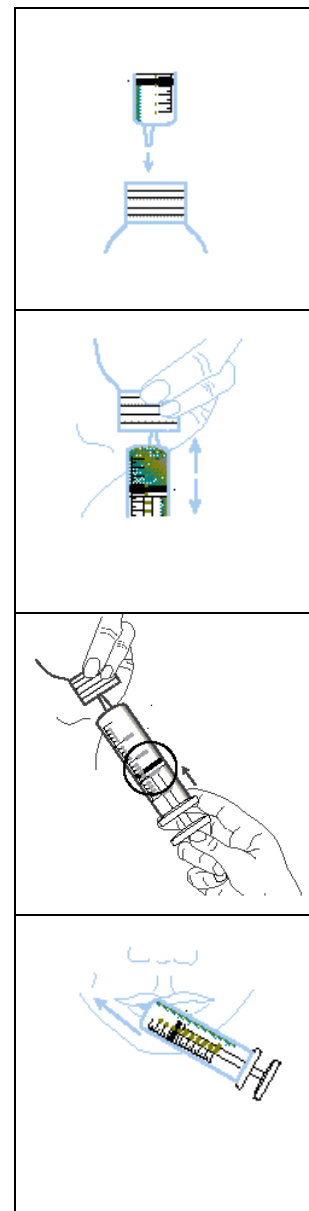
- Stocrin må tas hver dag.
- Stocrin skal aldri brukes alene til behandling av HIV. Stocrin skal alltid tas i kombinasjon med andre legemidler mot HIV.

*Bruk sprøyten som ligger i kartongen for å måle opp dosen av Stocrin mikstur.*

- Ved første gangs bruk må tilslutningsstykket til flasken festes på flaskehalsen. Dette gjøres ved først å skru av den barnesikre skrukorken og fjerne folieforseglingen. Tilslutningsstykket, som sitter på sprøytetuppen, plasseres deretter på flaskehalsen og presses godt ned i denne.
- Fjern sprøyten fra tilslutningsstykket. Tilslutningsstykket skal nå sitte godt fast nede i flaskehalsen slik at skrukorken kan skrues på uten at tilslutningsstykket må fjernes.



- Hold flasken med åpningen opp og fest sprøytetuppen i tilslutningsstykket.
- Snu flasken opp ned mens sprøytespissen fortsatt er i. Hold flasken og sprøyten fast med en hånd. Med den andre hånden trekkes sprøytestempelet ut til det er litt forbi merket for den ønskede dosen. Hvis det kommer luftbobler i sprøyten, holdes flasken fortsatt opp ned mens sprøytestempelet skyves langsomt inn og deretter trekkes ut igjen. Gjenta dette til det ikke lenger er luftbobler i sprøyten.
- For å måle opp den nøyaktig dosen holdes flasken opp ned, og stempelet skyves sakte inn til den sorte ringen (kanten nærmest sprøytespissen) er ved markeringen for dosen. Snu flasken riktig vei og løsne sprøyten fra flasken. Tørk av tilslutningsstykket og skru korken godt fast over det.
- Pass på at pasienten sitter eller står oppreist før dosen med mikstur gis. Putt tuppen av sprøyten inn i munnen, med tuppen pekende mot kinnet. Press stempelet lett for å gi pasienten tid til å svelge legemidlet. Rask innsprøyting i munnen kan føre til kvalning.



Etter bruk dyppes sprøyten i varmt såpevann i minst ett minutt. Trekk det varme såpevannet opp i sprøyten til den er full og tøm den deretter helt. Gjenta dette minst tre ganger. Ta stempelet ut av sprøyten og skyll begge deler grundig i rennende varmt vann. Hvis sprøyten og stempelet ikke er helt rene, gjentas vaskingen. La delene tørke helt før sprøyten settes sammen igjen. Ikke vask sprøyten i oppvaskmaskin.

#### **Bruk av Stocrin hos barn og ungdom**

- Dosen for barn som veier 40 kg eller mer, er 24 ml én gang daglig.
- Dosen for barn som veier mindre enn 40 kg, regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

Kroppsvekt kg	Stocrin mikstur, oppløsning (30 mg/ml)	
	Dose (ml)	
	Barn 3 - < 5 år	Voksne og barn 5 år og eldre
13 til < 15	12	9
15 til < 20	13	10
20 til < 25	15	12
25 til < 32,5	17	15
32,5 til < 40	-	17
≥ 40	-	24

### Dersom du tar for mye av Stocrin

Kontakt lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Stocrin. Ta med deg flasken slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### Dersom du har glemt å ta Stocrin

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta legemidlet på.

### Dersom du avbryter behandlingen med Stocrin

**Når din forsyning av Stocrin begynner å nærme seg slutten**, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta legemidlet, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes Stocrin eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med Stocrin i kombinasjon med andre legemidler mot HIV, er hudutslett, og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med Stocrin. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med Stocrin.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1–3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar Stocrin ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. I tillegg kan symptomer fra nervesystemet (f. eks. forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger [falske tanker] eller hallusinasjoner [ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører]) oppstå måneder til år etter



oppstart av behandling med Stocrin. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker Stocrin.

Diaré forekom hos barn som brukte Stocrin mikstur og nelfinavir sammen med andre antiretrovirale legemidler.

### **Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

#### **Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsighet, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diaré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av bekymring, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

- nervøsit, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på solly
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Stocrin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Innholdet i flasken med Stocrin mikstur må brukes innen en måned etter at flasken er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Stocrin

- Hver ml Stocrin mikstur, oppløsning, inneholder 30 mg av virkestoffet efavirenz.
- Andre innholdsstoffer er: triglyserider av middels kjedelengde, benzosyre (E210) og jordbær/peppermynthesmak [som inneholder benzylalkohol (E1519) og propylenglykol (E1520)].

### Hvordan Stocrin ser ut og innholdet i pakningen

Stocrin 30 mg/ml mikstur, oppløsning, leveres i flasker på 180 ml. En doseringsprøye til oral bruk med en adapter til å trykke inn i flaskehalsen finnes i kartongen.

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### 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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til Felleskatalogen: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Stocrin 600 mg filmdrasjerte tabletter efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stocrin
3. Hvordan du bruker Stocrin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stocrin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot**

Stocrin, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosidreversetranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 år og eldre.

Legen har forskrevet Stocrin til deg fordi du har en HIV-infeksjon. Stocrin tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Stocrin**

##### **Bruk ikke Stocrin**

- **dersom du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- **hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.**
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere** av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og Stocrin»):
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)

- **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
- **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)
- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatriske sykdommer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)
- **elbasvir/grazoprevir**

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med Stocrin, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at Stocrin slutter å virke som det skal.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Stocrin.

- **Stocrin skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med Stocrin startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindre viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre** mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre ved seksuell kontakt eller overføring via blod. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker Stocrin.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker.** Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar Stocrin. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt

leveren din fungerer eller kan bytte legemidlet ditt med et annet. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta Stocrin** (se avsnitt 2, *Bruk ikke Stocrin*).

- **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**
- **Når du begynner å ta Stocrin, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger (falske tanker) eller hallusinasjoner (ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører).** Disse bivirkningene kan oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Informer legen din dersom du opplever noen symptomer.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta Stocrin og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av Stocrin.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang.  
I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

Stocrin er ikke anbefalt til barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg, da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Stocrin**

**Du må ikke ta Stocrin sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke Stocrin", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba*-ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av Stocrin eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet.

**Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV-infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, sakinavir eller fosamprenavir/sakinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med Stocrin hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex:** klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. Stocrin kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og vorikonazol kan øke mengden Stocrin i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itraconazol. Stocrin kan redusere mengden itraconazol i blodet.
  - posakonazol. Stocrin kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: Stocrin kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. Stocrin kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Stocrin kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at Stocrin sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotikaavhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.



- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta Stocrin, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.
- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta Stocrin, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f.eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). Stocrin kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar Stocrin mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med Stocrin var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba-ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av Stocrin sammen med mat og drikke**

Inntak av Stocrin på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker Stocrin.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med Stocrin og i 12 uker etter avsluttet behandling.** Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Stocrin.

**Hvis du kan bli gravid mens du får Stocrin,** må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med Stocrin.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke Stocrin hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt Stocrin eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker Stocrin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Stocrin inneholder efavirenz og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.**

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Stocrin inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Personer med disse tilstandene kan bruke Stocrin-mikstur, som er laktosefri.

### **Stocrin inneholder natrium i dosen på 600 mg**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 600 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Stocrin**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg én gang daglig.
- Stocrin-dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og Stocrin).
- Stocrin skal tas gjennom munnen. Det anbefales at Stocrin tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at tablettene svelges hel med vann.
- Stocrin må tas hver dag.
- Stocrin skal aldri brukes alene til behandling av HIV. Stocrin skal alltid tas i kombinasjon med andre legemidler mot HIV.

### **Bruk av Stocrin hos barn og ungdom**

- Dosen for barn som veier 40 kg eller mer, er 600 mg én gang daglig.
- Dosen for barn som veier mindre enn 40 kg, regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

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

\* Stocrin 50 mg, 200 mg og 600 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig.

### **Dersom du tar for mye av Stocrin**

Kontakt lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Stocrin. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Stocrin**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta legemidlet på.

### **Dersom du avbryter behandlingen med Stocrin**

**Når din forsyning av Stocrin begynner å nærme seg slutten**, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta legemidlet, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes Stocrin eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med Stocrin i kombinasjon med andre legemidler mot HIV, er hudutslett og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med Stocrin. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med Stocrin.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1–3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar Stocrin ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. I tillegg kan symptomer fra nervesystemet (f. eks. forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger [falske tanker] eller hallusinasjoner [ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører]) oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker Stocrin.

### **Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

#### **Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsighet, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diaré, kvalme, oppkast
- kløe

- tretthet
- følelse av bekymring, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtthet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på sollys
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Stocrin**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Stocrin etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Stocrin

- Hver Stocrin filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg av virkestoffet efavirenz.
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er: krysskarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmdrasjeringen inneholder: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

### Hvordan Stocrin ser ut og innholdet i pakningen

Stocrin 600 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 30 tabletter.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til Felleskatalogen: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Stocrin 50 mg filmdrasjerte tabletter efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stocrin
3. Hvordan du bruker Stocrin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stocrin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot**

Stocrin, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosidreversetranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 år og eldre.

Legen har forskrevet Stocrin til deg fordi du har en HIV-infeksjon. Stocrin tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Stocrin**

##### **Bruk ikke Stocrin**

- **dersom du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- **hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.**
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og Stocrin»):**
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)



- **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
- **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)
- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatriske sykdommer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)
- **elbasvir/grazoprevir**

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med Stocrin, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at Stocrin slutter å virke som det skal.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Stocrin.

- **Stocrin skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med Stocrin startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindre viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre** mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre ved seksuell kontakt eller overføring via blod. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker Stocrin.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker.** Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar Stocrin. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt

leveren din fungerer eller kan bytte legemidlet ditt med et annet. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta Stocrin** (se avsnitt 2, *Bruk ikke Stocrin*).

- **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**
- **Når du begynner å ta Stocrin, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger (falske tanker) eller hallusinasjoner (ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører).** Disse bivirkningene kan oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Informer legen din dersom du opplever noen symptomer.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta Stocrin og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av Stocrin.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang.  
I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

Stocrin er ikke anbefalt til barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg, da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Stocrin**

**Du må ikke ta Stocrin sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke Stocrin", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba*-ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av Stocrin eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet.

**Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV-infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med Stocrin hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex:** klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. Stocrin kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og vorikonazol kan øke mengden Stocrin i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itraconazol. Stocrin kan redusere mengden itraconazol i blodet.
  - posakonazol. Stocrin kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: Stocrin kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. Stocrin kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Stocrin kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at Stocrin sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotikaavhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.

- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta Stocrin, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.
- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta Stocrin, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f.eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). Stocrin kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar Stocrin mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med Stocrin var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba-ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av Stocrin sammen med mat og drikke**

Inntak av Stocrin på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker Stocrin.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med Stocrin og i 12 uker etter avsluttet behandling.** Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Stocrin.

**Hvis du kan bli gravid mens du får Stocrin,** må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med Stocrin.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke Stocrin hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt Stocrin eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker Stocrin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Stocrin inneholder efavirenz og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.**

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Stocrin inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Personer med disse tilstandene kan bruke Stocrin-mikstur, som er laktosefri.

### **Stocrin inneholder natrium i dosen på 600 mg**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 600 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Stocrin**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg én gang daglig.
- Stocrin-dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og Stocrin).
- Stocrin skal tas gjennom munnen. Det anbefales at Stocrin tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at tablettene svelges hel med vann.
- Stocrin må tas hver dag.
- Stocrin skal aldri brukes alene til behandling av HIV. Stocrin skal alltid tas i kombinasjon med andre legemidler mot HIV.

### **Bruk av Stocrin hos barn og ungdom**

- Dosen for barn som veier 40 kg eller mer, er 600 mg én gang daglig.
- Dosen for barn som veier mindre enn 40 kg, regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

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

\* Stocrin 50 mg, 200 mg og 600 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig.

### **Dersom du tar for mye av Stocrin**

Kontakt lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Stocrin. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Stocrin**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta legemidlet på.

### **Dersom du avbryter behandlingen med Stocrin**

**Når din forsyning av Stocrin begynner å nærme seg slutten**, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta legemidlet, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes Stocrin eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med Stocrin i kombinasjon med andre legemidler mot HIV, er hudutslett og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med Stocrin. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med Stocrin.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1–3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar Stocrin ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. I tillegg kan symptomer fra nervesystemet (f. eks. forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger [falske tanker] eller hallusinasjoner [ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører]) oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker Stocrin.

### **Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

#### **Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsighet, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diaré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av bekymring, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*

- økte leverenzymer i blodet

- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på solly
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Stocrin**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Stocrin etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Stocrin**

- Hver Stocrin filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg av virkestoffet efavirenz.
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er: krysskarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat.

- Filmdrasjeringen inneholder: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

### Hvordan Stocrin ser ut og innholdet i pakningen

Stocrin 50 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 30 tabletter.

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

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



**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til Felleskatalogen: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Stocrin 200 mg filmdrasjerte tabletter efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stocrin
3. Hvordan du bruker Stocrin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stocrin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Stocrin er og hva det brukes mot**

Stocrin, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosidreversstranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 år og eldre.

Legen har forskrevet Stocrin til deg fordi du har en HIV-infeksjon. Stocrin tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Stocrin**

##### **Bruk ikke Stocrin**

- **dersom du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- **hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.**
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere** av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og Stocrin»):
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)

- **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
- **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)
- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatriske sykdommer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)
- **elbasvir/grazoprevir**

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med Stocrin, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at Stocrin slutter å virke som det skal.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Stocrin.

- **Stocrin skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med Stocrin startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindre viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre** mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre ved seksuell kontakt eller overføring via blod. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker Stocrin.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar Stocrin. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt

leveren din fungerer eller kan bytte legemidlet ditt med et annet. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta Stocrin** (se avsnitt 2, *Bruk ikke Stocrin*).

- **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**
- **Når du begynner å ta Stocrin, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger (falske tanker) eller hallusinasjoner (ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører).** Disse bivirkningene kan oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Informer legen din dersom du opplever noen symptomer.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta Stocrin og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av Stocrin.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang.  
I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

Stocrin er ikke anbefalt til barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg, da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Stocrin**

**Du må ikke ta Stocrin sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke Stocrin", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Stocrin kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba*-ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av Stocrin eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet.

**Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV-infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med Stocrin hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex:** klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med Stocrin.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. Stocrin kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og vorikonazol kan øke mengden Stocrin i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itraconazol. Stocrin kan redusere mengden itraconazol i blodet.
  - posakonazol. Stocrin kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: Stocrin kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. Stocrin kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Stocrin kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at Stocrin sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotikaavhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.

- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta Stocrin, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.
- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta Stocrin, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f.eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). Stocrin kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar Stocrin mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med Stocrin var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba-ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av Stocrin sammen med mat og drikke**

Inntak av Stocrin på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker Stocrin.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med Stocrin og i 12 uker etter avsluttet behandling.** Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Stocrin.

**Hvis du kan bli gravid mens du får Stocrin,** må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med Stocrin.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke Stocrin hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt Stocrin eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker Stocrin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Stocrin kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.**

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Stocrin inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Personer med disse tilstandene kan bruke Stocrin-mikstur, som er laktosefri.

### **Stocrin inneholder natrium i dosen på 600 mg**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 600 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Stocrin**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg én gang daglig.
- Stocrin-dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og Stocrin).
- Stocrin skal tas gjennom munnen. Det anbefales at Stocrin tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at tablettene svelges hel med vann.
- Stocrin må tas hver dag.
- Stocrin skal aldri brukes alene til behandling av HIV. Stocrin skal alltid tas i kombinasjon med andre legemidler mot HIV.

### **Bruk av Stocrin hos barn og ungdom**

- Dosen for barn som veier 40 kg eller mer, er 600 mg én gang daglig.
- Dosen for barn som veier mindre enn 40 kg, regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

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

\* Stocrin 50 mg, 200 mg og 600 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig.

### **Dersom du tar for mye av Stocrin**

Ta kontakt med lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Stocrin. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Stocrin**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta legemidlet på.

### **Dersom du avbryter behandlingen med Stocrin**

**Når din forsyning av Stocrin begynner å nærme seg slutten**, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta legemidlet, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes Stocrin eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med Stocrin i kombinasjon med andre legemidler mot HIV, er hudutslett og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med Stocrin. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med Stocrin.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1–3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar Stocrin ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. I tillegg kan symptomer fra nervesystemet (f. eks. forvirring, langsom tankevirksomhet og fysisk bevegelse, og vrangforestillinger [falske tanker] eller hallusinasjoner [ser eller hører ting som andre ikke ser eller hører]) oppstå måneder til år etter oppstart av behandling med Stocrin. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker Stocrin.

### **Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

#### **Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsigheit, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diaré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av bekymring, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*



- økte leverenzymer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på solly
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Stocrin**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Stocrin etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Stocrin**

- Hver Stocrin filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg av virkestoffet efavirenz.

- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er: krysskarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmdrasjeringen inneholder: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

### **Hvordan Stocrin ser ut og innholdet i pakningen**

Stocrin 200 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 90 tabletter.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til Felleskatalogen: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).