

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 30 mg/ml roztwór, doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 30 mg efawirenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 1 mg kwasu benzoowego (E210).

Każdy ml zawiera do 0,816 mg alkoholu benzylowego (E1519).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Bezbarwny lub jasnożółty przezroczysty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy STOCRIN roztwór doustny jest wskazany w leczeniu skojarzonym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 lat, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności-1 (HIV-1), którzy nie mogą połączyć tabletek powlekanych.

Produkt leczniczy STOCRIN nie został dostatecznie zbadany u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. u pacjentów z liczbą komórek CD4 <50/mm³ lub po niepowodzeniu schematów leczenia zawierającej inhibitor proteazy (PI – protease inhibitor). Choć występowanie oporności krzyżowej pomiędzy efawirem a inhibitorami proteazy nie zostało udowodnione, nie istnieją obecnie wystarczające dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem PI, gdy schematy leczenia zawierające produkt leczniczy STOCRIN okażą się nieskuteczne.

Informacje kliniczne i farmakodynamiczne, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Efawirenz musi być stosowany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.5).

Efawirenz w postaci roztworu doustnego może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

W celu poprawienia tolerancji działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, zaleca się podawanie produktu leczniczego przed snem w okresie pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia oraz u pacjentów, u których te objawy trwają dłużej (patrz punkt 4.8).

Dorośli

Zalecana dawka efawirenu w skojarzeniu z analogami nukleozydów, będącymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs – nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors) oraz z PI lub bez niego (patrz punkt 4.5), wynosi 24 ml raz na dobę, doustnie.

Dostosowywanie dawki

Jeśli efawirenz podawany jest jednocześnie z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg co 12 godzin, a dawka efawirenu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkt 4.5).

Jeśli efawirenz podawany jest jednocześnie z ryfampicyną pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej, można rozważyć zwiększenie dawki efawirenu do 800 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat)

W Tabeli 1 przedstawiono zalecaną dawkę efawirenu w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z PI i (lub) NRTIs u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat. Efawirenz w postaci tabletek powlekanych wolno podawać wyłącznie dzieciom, które potrafią połknąć tabletki.

Tabela 1

Dawki pediatryczne podawane raz na dobę

| Masa ciała (kg) | Efawirenz roztwór doustny (30 mg/ml) Dawka (ml) | |
|-----------------|--|--|
| | Dzieci w wieku od 3 do < 5 lat | Dorośli i dzieci w wieku 5 lat lub powyżej |
| 13 do <15 | 12 | 9 |
| 15 do <20 | 13 | 10 |
| 20 do <25 | 15 | 12 |
| 25 do <32,5 | 17 | 15 |
| 32,5 do <40 | - | 17 |
| ≥40 | - | 24 |

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki efawirenu u pacjentów z niewydolnością nerek; jednak ze względu na to, że mniej niż 1% dawki efawirenu wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej, wpływ zaburzeń czynności nerek na wydalanie efawirenu powinien być minimalny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą być leczeni efawirenzem w zwykłej zalecanej dawce. Należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią zależne od dawki działania niepożądane, szczególnie ze strony układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efawirenu u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 13 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż efawirenz konkuruje z nimi o izoenzym CYP3A4, co mogłoby powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać zagrożenie wystąpienia ciężkich i (lub) niebezpiecznych dla życia działań niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużonego działania sedatywnego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z:

- stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym nagłym zgonem lub wrodzonym wydłużeniem skorygowanego odstępu QT (QTc) w badaniu EKG, lub jakimkolwiek innym stanem klinicznym, który wydłuża odstęp QTc.
- objawową arytmia lub klinicznie istotną bradykardią, lub zastoinową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory w wywiadzie.
- ciężkimi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, np. hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Pacjenci, którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc (leki o działaniu proarytmicznym).

Do takich leków należą:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, przeciwdepresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działaniauspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cysapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon.

Jednoczesne podawanie z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na przewidywane znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu (patrz punkt 4.5). Wywołuje to indukcja CYP3A4 lub P-gp przez efawirenz, a przewidywanym skutkiem jest utrata odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Efawirenu nie wolno stosować w leczeniu zakażenia wirusem HIV w monoterapii ani dodawać jako jedyny lek do nieskutecznego schematu leczenia. Podczas stosowania efawirenu w monoterapii szybko narasta oporność wirusów. Wybierając nowy lek przeciwretrowirusowy (lub leki) do zastosowania w skojarzeniu z efawirenzem, należy uwzględnić możliwość powstawania oporności krzyżowej wirusów (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu z tabletkami złożonymi zawierającymi efawirenz, emtrycytabinę oraz tenofowiru dizoproksyl, chyba że konieczna jest modyfikacja dawki (na przykład w przypadku stosowania ryfampicyny).

Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem może znacznie zmniejszać stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania wyciągów z *Ginkgo biloba* (patrz punkt 4.5).

Przepisując inne leki do stosowania razem z efawirenzem, lekarz powinien zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Jeśli odstawia się którykolwiek ze stosowanych w skojarzeniu produktów leczniczych przeciwretrowirusowych ze względu na jego przypuszczalną nietolerancję, należy zwrócić uwagę na konieczność jednoczesnego odstawienia pozostałych produktów leczniczych przeciwretrowirusowych. Po ustąpieniu objawów nietolerancji należy ponownie rozpocząć jednoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwretrowirusowych. Nie zaleca się przerywanej monoterapii ani stopniowego wprowadzania leków przeciwretrowirusowych, ponieważ zwiększa to ryzyko selekcji opornych szczepów.

Wysypka

W badaniach klinicznych nad efawirenzem opisywano występowanie łagodnej lub średnio nasilonej wysypki, która zwykle ustępowała podczas kontynuowanej terapii. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu leczniczego i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1 % pacjentów leczonych efawirenzem opisano ciężką wysypkę połączoną z tworzeniem się pęcherzyków, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń. Częstość rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa–Johnsona wynosiła około 0,1 %. Efawirenz trzeba odstawić, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Jeśli przerywa się stosowanie efawirenzu, należy zwrócić uwagę na odstawienie innych leków przeciwretrowirusowych, aby zapobiec rozwojowi wirusów opornych na leki (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenzu u pacjentów, którzy przzerwali stosowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania efawirenzu u pacjentów, u których podczas przyjmowania innych leków z klasy NNRTI stwierdzono groźne dla życia reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona).

Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz odnotowano wśród działań niepożądanych zaburzenia psychiczne. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały zaburzenia psychiczne są bardziej narażeni na tego typu ciężkie działania niepożądane. W szczególności, u chorych z przebytą depresją częściej występowała ciężka depresja. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony samobójcze, omamy, zachowania przypominające psychozy i katatonię. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, powinni natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy objawy te mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenzu. Jeśli tak, konieczne jest określenie, czy ryzyko dalszego stosowania leku przeważa nad spodziewanymi korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

W badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce dobowej 600 mg opisywano często m.in. takie działania niepożądane jak: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i nietypowe sny (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego zwykle pojawiały się w pierwszym lub drugim dniu leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2–4 tygodniach. Należy poinformować pacjentów, że gdyby takie objawy wystąpiły, prawdopodobnie ustąpią w trakcie dalszego stosowania leku i nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Mogą wystąpić późne działania neurotoksyczne, w tym ataksja i encefalopatia (zaburzenia świadomości, splątanie, spowolnienie psychoruchowe, psychoza, majaczenie), w ciągu miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia efawirenzem. Niektóre przypadki późnych działań neurotoksycznych występowały u pacjentów z polimorfizmem genu CYP2B6, co wiąże się ze zwiększonym poziomem efawirenu pomimo standardowego dawkowania produktu leczniczego STOCRIN. Należy niezwłocznie zbadać pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ciężkich działań niepożądanych o charakterze neurologicznym, aby ocenić możliwy związek tych działań ze stosowaniem efawirenu oraz konieczność przerwania stosowania produktu leczniczego STOCRIN.

Napady drgawkowe

U pacjentów przyjmujących efawirenz obserwowano drgawki; zazwyczaj dotyczyło to pacjentów, u których wcześniej występowały już napady drgawkowe. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwdrgawkowe metabolizowane głównie w wątrobie, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, może być konieczne okresowe kontrolowanie stężenia tych leków w osoczu. W badaniu dotyczącym interakcji między lekami, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenu, nastąpiło zmniejszenie stężenia karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność, jeżeli u pacjenta występowały wcześniej napady drgawkowe.

Zdarzenia ze strony wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej chorób wątroby ani innych, dających się zidentyfikować czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć możliwość monitorowania aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej zaburzeń czynności wątroby, ani innych czynników ryzyka.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc)

U pacjentów przyjmujących efawirenz obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego do efawirenu produktu leczniczego w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o potwierdzonym potencjale wywoływania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* lub stosowania u pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie objawy kliniczne lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i/lub miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znane wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Należy rozpoznać każdy objaw stanu zapalnego i, w razie konieczności, zastosować odpowiednie leczenie. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany

te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Choć uważa się, że etiologia tej choroby jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Szczególne populacje pacjentów

Choroba wątroby

Efawirenz jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2) i niezalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż nie ma wystarczających danych aby ustalić czy konieczne jest dostosowanie dawki. Ze względu na znaczny udział cytochromu P450 w metabolizmie efawirenu oraz ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem występowania działań niepożądanych zależnych od dawki, szczególnie ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby określić zaawansowanie choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności efawirenu u pacjentów z nasilonymi zaburzeniami wątroby. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy leczeni byli skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby, które mogą być przyczyną zgonu. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, występuje zwiększona częstość zaburzeń czynności wątroby po stosowaniu skojarzonych leków przeciwretrowirusowych. Pacjentów tych należy kontrolować zgodnie z obowiązującymi standardami. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz do wartości powyżej 5 razy ponad górny zakres wartości prawidłowych, należy rozważyć korzyści z kontynuowania leczenia efawirenzem wobec ewentualnego ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mają działanie toksyczne na wątrobę, zaleca się również badania kontrolne enzymów wątrobowych. W przypadku skojarzonego stosowania leków przeciwretrowirusowych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktów Leczniczych odpowiednich produktów leczniczych.

Niewydolność nerek

Nie zbadano farmakokinetyki leku u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak ze względu na to, że w postaci niezmienionej w moczu jest wydalane poniżej 1% dawki efawirenu, wpływ niewydolności nerek na wydalanie efawirenu jest przypuszczalnie minimalny (patrz punkt 4.2). Nie ma doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, stąd zalecane jest uważne monitorowanie tej grupy pacjentów.

Pacjenci w wieku podeszłym

W badaniach klinicznych uczestniczyła niewystarczająca liczba pacjentów w podeszłym wieku, aby możliwe było określenie, czy ich reakcja na lek jest inna niż osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono działania efawirenu u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 13 kg. Istnieją dowody wskazujące na to, że efawirenz mógł zmieniać farmakokinetykę u bardzo małych dzieci. Z tego powodu efawirenu w postaci roztworu doustnego nie wolno podawać dzieciom poniżej 3 lat.

U 26 z 57 dzieci (46%) leczonych efawirenzem przez 48 tygodni stwierdzono wysypkę; u trojga z nich wysypka miała ciężki przebieg. Przed rozpoczęciem terapii efawirenzem u dzieci można rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych.

Alkohol benzylowy (E1519)

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Efawirenz *in vivo* indukuje enzymy CYP3A4, CYP2B6 oraz UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów, może nastąpić zmniejszenie ich stężenia w osoczu. W warunkach *in vitro* efawirenz jest także inhibitorem enzymu CYP3A4. Z tego powodu teoretycznie efawirenz może początkowo zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na substraty CYP3A4 i dlatego zaleca się ostrożność w wypadku stosowania leków będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.3). Efawirenz może indukować enzymy CYP2C19 oraz CYP2C9, chociaż *in vitro* wykazano również ich hamowanie, dlatego ostateczny efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów nie jest znany (patrz punkt 5.2).

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), które obniżają aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z *Ginkgo biloba* i ziela dziurawca) indukujące te enzymy mogą doprowadzić do zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu. Jednoczesne podawanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania wyciągów z *Ginkgo biloba* (patrz punkt 4.4).

Leki wydłużające odstęp QT

Przeciwwskazane jest stosowanie efawirenu jednocześnie z lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Efawirenu nie wolno stosować jednocześnie z: terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż wpływ na hamowanie ich metabolizmu może doprowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń, zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

Efawirenu nie wolno stosować w połączeniu z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na przewidywane znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu wywołane indukacją

enzymów metabolizujących produkty lecznicze i (lub) białek transportowych, czego przewidywanym skutkiem jest utrata odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.5).

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Jednoczesne podawanie efawirenu i ziela dziurawca lub produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia efawirenu w osoczu z powodu indukcji enzymów metabolizujących lek i (lub) transportu białek przez składniki ziela dziurawca. Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy odstawić produkt, sprawdzić poziom wirerii i, w miarę możliwości, stężenie efawirenu. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie efawirenu może się zwiększyć i może być wymagane dostosowanie dawki efawirenu. Indukujący wpływ ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi, nie przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, raz co 8 lub 12 godzin jako „co 8 h” lub „co 12 h”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% lub 95% przedziały ufności. Badania przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, chyba że wskazano inaczej.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy efawirenzem i innymi produktami leczniczymi u dorosłych

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|---|---|
| LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE | | |
| Leki przeciwvirusowe stosowane w zakażeniu HIV | | |
| Inhibitory proteazy (PI) | | |
| Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem) | Atazanawir (po południu): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51) | Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenu z atazanawirem/rytonawirem. Jeżeli wymagane jest jednoczesne podawanie atazanawiru z NNRTI, można rozważyć zwiększenie dawki zarówno atazanawiru, jak i rytonawiru do odpowiednio 400 mg i 200 mg, w skojarzeniu z efawirenzem z zachowaniem ścisłej obserwacji klinicznej. |
| Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/200 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem) | Atazanawir (po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * Kiedy porównujemy z atazanawirem 300 mg /rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę wieczorem bez efawirenu. Obniżenie C _{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. ** oparte na wcześniejszym porównaniu | |
| Darunawir/rytonawir/Efawirenz (300 mg dwa razy na dobę*/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) *mniej niż dawki zalecane; podobne wyniki są oczekiwane dla dawek zalecanych. | Darunawir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicja CYP3A4) | Efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować zmniejszenie C _{min} darunawiru do wartości suboptymalnych. Jeśli efawirenz ma być stosowany w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy stosować schemat dawkowania: darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Połączenie to należy stosować ostrożnie. Patrz także poniżej punkt dotyczący rytonawiru. |
| Fozamprenawir/rytonawir/Efawirenz (700 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/ 600 mg raz na dobę) | Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru. |
| Fozamprenawir/Nelfinawir/ Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| Fozamprenawir/Sakwinawir/ Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Niezalecane, ze względu na spodziewane znaczne zmniejszenie stężenia obydwu inhibitorów proteazy (PIs). |
| Indynawir/Efawirenz (800 mg co 8 h/200 mg raz na dobę) | Indynawir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Podobne zmniejszenie stężenia indynawiru obserwowano, gdy stosowano indynawir 1000 mg co 8 h z efawirenzem 600 mg raz na dobę. (indukcja CYP3A4) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszenia stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę przy wyborze schematu leczenia z zastosowaniem efawirenu w skojarzeniu z indynawirem. Podczas stosowania z indynawirem lub indynawirem/rytonawirem nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru. |
| Indynawir/rytonawir/Efawirenz (800 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Indynawir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. Średnia geometryczna C _{min} indynawiru (0,33 mg/l) podawanego z rytonawirem i efawirenzem była wyższa, niż średnia wcześniejsza C _{min} (0,15 mg/l) indynawiru podawanego w monoterapii, w dawce 800 mg co 8 godzin. Farmakokinetyka indynawiru i efawirenu u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 (n=6), była porównywalna do farmakokinetyki niezakażonych ochotników. | |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|---|
| <p>Lopinawir/rytonawir kapsułki miękkie lub roztwór doustny/Efawirenz</p> <p>Lopinawir/rytonawir tabletki/Efawirenz</p> <p>(400/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p> <p>(500/125 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p> | <p>Znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru.</p> <p>Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%</p> <p>Stężenie lopinawiru: podobne do lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg stosowanego dwa razy na dobę bez efawirenu</p> | <p>W przypadku stosowania z efawirenzem należy rozważyć zwiększenie dawek lopinawiru i rytonawiru w postaci kapsułek miękkich lub roztworu doustnego o 33% (4 kapsułki/około 6,5 ml dwa razy na dobę zamiast 3 kapsułek/5 ml dwa razy na dobę). Należy zachować ostrożność, ponieważ taka zmiana dawki może być niewystarczająca u niektórych pacjentów. Dawka tabletek lopinawiru/rytonawiru powinna być zwiększona do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawane są jednocześnie z efawirenzem 600 mg raz na dobę. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.</p> |
| <p>Nelfinawir/Efawirenz</p> <p>(750 mg co 8 h/600 mg raz na dobę)</p> | <p>Nelfinawir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Takie skojarzenie jest na ogół dobrze tolerowane.</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|--|
| Rytonawir/Efawirenz (500 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczorem AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczorem C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86)^b Wieczorem C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)^b</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46)^b</p> <p>(hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP)</p> <p>Podczas podawania efawirenzu z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę stwierdzono złą tolerancję tego skojarzenia leków (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Brak wystarczających danych dotyczących tolerancji efawirenzu podawanego z małą dawką rytonawiru (100 mg raz lub dwa razy na dobę).</p> | Podczas podawania efawirenzu z małą dawką rytonawiru należy rozważyć możliwość zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwej interakcji farmakodynamicznej. |
| Sakwinawir/rytonawir/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. Patrz też powyżej punkt dotyczący rytonawiru. Nie zaleca się stosowania efawirenzu razem z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|---|
| Antagoniści CCR5 | | |
| Marawirok/Efawirenz (100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Marawirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenu, wpływ nie jest spodziewany. | Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok. |
| Inhibitor transferu łańcucha integrazy | | |
| Raltegrawir/Efawirenz (400 mg pojedyncza dawka/ -) | Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcja UGT1A1) | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki raltegrawiru. |
| Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs) | | |
| NRTIs/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy innymi niż lamiwudyna, zydowudyna oraz tenofowiru dizoprosyl. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji, ponieważ metabolizm nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przebiega innym szlakiem niż efawirenu i nie jest prawdopodobne, aby występowało konkurowanie o te same enzymy metabolizujące leki lub o szlaki eliminacji. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| NNRTIs/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Ponieważ nie wykazano korzyści pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania dwóch leków z grupy NNRTIs, jednoczesne stosowanie efawirenu i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane. |
| Leki przeciwwirusowe stosowane w zapaleniu wątroby typu C | | |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|---|
| Boceprewir/Efawirenz (800 mg 3 razy na dobę/ 600 mg raz na dobę) | Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcja CYP3A4 – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) oznacza średni procentowy spadek o < 20% lub średni procentowy wzrost o < 25%) | Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszyły się, kiedy podawano go z efawirenzem. Skutek kliniczny tej obserwowanej redukcji minimalnych stężeń boceprewiru nie został jeszcze bezpośrednio oceniony. |
| Telaprewir/Efawirenz (1125 mg co 8 godzin/ 600 mg raz na dobę) | Telaprewir (w odniesieniu do dawki 750 mg co 8 godzin): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) Efawirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirenz) | W razie jednoczesnego podawania efawirenu z telaprewirem, telaprewir należy stosować w dawce 1125 mg co 8 godzin. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|--|
| Symeprewir/Efawirenz (150 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę) | <p>Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Brak działania (↔) jest równoznaczny ze spadkiem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤20% lub wzrostem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤25%</p> <p>(Indukcja enzymu CYP3A4)</p> | <p>Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem spowodowało znaczące obniżenie stężenia symeprewiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A przez efawirenz. Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem nie jest zalecane.</p> |
| Elbaswir/Grazoprewir | <p>Elbaswir: AUC: ↓54% C_{max}: ↓45%</p> <p>Grazoprewir: AUC: ↓83% C_{max}: ↓87%</p> | <p>Jednoczesne podawanie produktu leczniczego STOCRIN z elbaswirem/grazoprawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir. Przyczyną jest znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A4 lub P-gp (dodatkowe informacje: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla elbaswiru/grazoprewiru).</p> |
| Sofosbuwir/Welpataswir Sofosbuwir/Welpataswir/Woksilaprewir | <p>Sofosbuwir: C_{max} ↑38%</p> <p>Welpataswir: AUC ↓53% C_{max} ↓47% C_{min} ↓57%</p> <p>Przewidywane: ↓ Woksilaprewir</p> | <p>Wykazano, że jednoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/ tenofowiru dizoproksylu z sofosbuwirem/welpataswirem powoduje znaczące zmniejszenie stężenia welpataswiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A przez efawirenz. W efekcie może dojść do utraty terapeutycznego działania welpataswiru. Choć nie było to badane, przewiduje się podobne zmniejszenie ekspozycji na woksilaprewir. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego STOCRIN z sofosbuwirem/welpataswirem ani z sofosbuwirem/welpataswirem/woksilaprewirem (dodatkowe informacje: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla sofosbuwiru/welpataswiru oraz sofosbuwiru/welpataswiru/woksilaprewiru).</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| Glekaprewir/pibrentaswir | ↓glekaprewir ↓pibrentaswir | Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem może powodować znaczne zmniejszenie stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem. Więcej informacji na temat glekaprewiru/pibrentaswiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków. |
| Antybiotyki | | |
| Azytromycyna/Efawirenz (600 mg dawka pojedyncza/400 mg raz na dobę) | Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| Klarytromycyna/Efawirenz (500 mg co 12 h/400 mg raz na dobę) | Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka. | Kliniczne znaczenie tych zmian stężeń klarytromycyny w osoczu nie jest znane. Można rozważyć zastosowanie innego antybiotyku niż klarytromycyna (np. azytromycyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Inne antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. |
| Leki przeciwprątkowe | | |
| Ryfabutyna/Efawirenz (300 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4) | Dawkę dobową ryfabutyny należy zwiększyć o 50% w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu, należy rozważyć podwojenie jej dawki w skojarzeniu z efawirenzem. Efekt kliniczny takiego dostosowania dawki nie został dostatecznie oceniony. Dostosowując dawkę, należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem |
|--|---|--|
| Ryfampicyna/Efawirenz (600 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę) | Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6) | W przypadku przyjmowania z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, zwiększenie dawki dobowej efawirenz do 800 mg może okazać się równoważne zastosowaniu dawki dobowej 600 mg przyjmowanej bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tego dostosowania dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Dostosowując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ryfampicyny, w tym dawki 600 mg. |
| Leki przeciwgrzybiczne | | |
| Itrakonazol/Efawirenz (200 mg co 12 h/600 mg raz na dobę) | Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itraconazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie zmian farmakokinetycznych. | Ponieważ nie mogą być ustalone zalecenia dotyczące dawki itraconazolu, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze. |
| Pozakonazol/Efawirenz - /400 mg raz na dobę | Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcja UDP-G) | Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenz, chyba, że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem |
|---|--|--|
| <p>Worykonazol/Efawirenz (200 mg dwa razy na dobę/400 mg raz na dobę)</p> <p>Worykonazol/Efawirenz (400 mg dwa razy na dobę/300 mg raz na dobę)</p> | <p>Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Worykonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) *</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) ** C_{max}: ↔ **</p> <p>* w porównaniu do samego 200 mg dwa razy na dobę. ** w porównaniu do samego 600 mg raz na dobę. (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)</p> | <p>Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę, a dawka efawirenu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenu.</p> |
| <p>Flukonazol/Efawirenz (200 mg raz na dobę/400 mg raz na dobę)</p> | <p>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.</p> |
| <p>Ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybiczne</p> | <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> | <p>Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem |
|---|--|--|
| LEKI PRZECIWMALARYCZNE | | |
| Artemeter/lumefantryna/efawirenz (20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 dni/600 mg raz na dobę) | Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisynina: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcja CYP3A4) | Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z tabletkami zawierającymi artemeter/lumefantrynę zaleca się ostrożność, ponieważ zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemisyny lub lumefantryny może spowodować osłabienie skuteczności działania przeciwmalarycznego. |
| Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/Efawirenz (250/100 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę) | Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔ | Należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu/proguanilu z efawirem. |
| LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE | | |
| Glinu wodorotlenek-magnezu wodorotlenek-symetikon zobojętniający kwas/Efawirenz (30 ml dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) Famotydyna/Efawirenz (40 mg dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) | Ani leki zobojętniające zawierające glinu lub magnezu wodorotlenek, ani famotydyna nie wpływały na wchłanianie efawirenu. | Jednoczesne podawanie efawirenu z lekami zmieniającymi pH w żołądku prawdopodobnie nie wpływa na wchłanianie efawirenu. |
| LEKI PRZECIWLĘKOWE | | |
| Lorazepam/Efawirenz (2 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę) | Lorazepam: AUC: ↑7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków. |
| LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE | | |
| Warfaryna/Efawirenz Acenokumarol/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmniejszać stężenia w osoczu i działanie warfaryny i acenokumarolu. | Może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny i acenokumarolu. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|--|
| LEKI PRZECIWDRGAWKOWE | | |
| Karbamazepina/Efawirenz (400 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Wartości AUC, C _{max} i C _{min} epoksydu, aktywnego metabolitu karbamazepiny pozostawały niezmiennione. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenu lub karbamazepiny. | Nie ma zaleceń dotyczących dawki. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenia karbamazepiny w osoczu. |
| Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450 | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 podczas jednoczesnego podania z efawirenzem. | W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z lekami przeciwdrgawkowymi będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| Kwas walproinowy/Efawirenz (250 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę efawirenzu. Ograniczone dane wskazują, że brak jest istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu. Pacjentów należy monitorować pod kątem kontroli napadów drgawkowych. |
| Wigabatryna/Efawirenz Gabapentyna/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji, gdyż wigabatryna i gabapentyna są eliminowane z moczem wyłącznie w postaci niezmienionej. Jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji, co efawirenz. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| LEKI PRZECIWDEPRESYJNE | | |
| Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) | | |
| Sertralina/Efawirenz (50 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4) | Zwiększenie dawki sertraliny powinno być ustalane w oparciu o efekty kliniczne. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu. |
| Paroksetyna/Efawirenz (20 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| Fluoksetyna/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Fluoksetyna ma podobny szlak metaboliczny jak paroksetyna, tzn. wykazuje silny efekt hamujący CYP2D6, można więc oczekiwać, że interakcje z fluoksetyną nie wystąpią. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy | | |
| Bupropion/Efawirenz [150 mg dawka pojedyncza (o przedłużonym uwalnianiu)/600 mg raz na dobę] | Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6) | Zwiększenie dawki bupropionu należy ustalać w zależności od odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| LEKI PRZECIWHISTAMINOWE | | |
| Cetyryzyna/Efawirenz (10 mg pojedyncza dawka/600 mg raz na dobę) | Cetyryzyna: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE | | |
| Antagoniści kanału wapniowego | | |
| Diltiazem/Efawirenz (240 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26)</p> <p>(CYP3A4 indukcja) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenu nie zostało uznane za istotne klinicznie.</p> | Należy dostosować dawkę diltiazemu w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla diltiazemu). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty kanału wapniowego w osoczu. | Należy dostosować dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla blokera kanału wapniowego). |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW | | |
| Inhibitory reduktazy HMG-CoA | | |
| Atorwastatyna/Efawirenz (10 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26)</p> <p>2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23)</p> <p>4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51)</p> <p>Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)</p> | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki atorwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla atorwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Prawastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)</p> | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki prawastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla prawastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|--|
| Symwastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (CYP3A4 indukcja) Jednoczesne stosowanie efawirenu z atorwastatyną, prawwastatyną lub symwastatyną nie wpływało na wartości AUC lub C _{max} efawirenu. | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki symwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla symwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Rozuwastatyna/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozuwastatyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie są spodziewane interakcje z efawirenzem. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| <i>HORMONALNE PRODUKTY ANTYKONCEPCYJNE</i> | | |
| Doustne: Etynyloestradiol+Norgestymat/ Efawirenz 0,035 mg+0,25 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę | Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (czynny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (czynny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak istotnych klinicznie interakcji. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane. | Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych należy stosować inne skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6) |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| <p>Wstrzyknięcie: Depo-medroksyprogesteronu octan (ang. DMPA)/Efawirenz (150 mg i.m. dawka pojedyncza DMPA)</p> | <p>W 3-miesięcznym badaniu interakcji leku nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych MPA między pacjentami otrzymującymi zawierającą efawirenz terapię przeciwretrowirusową i pacjentami nieotrzymującymi terapii przeciwretrowirusowej. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne. W obydwu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało niskie, co odpowiadało zahamowaniu owulacji.</p> | <p>Z powodu ograniczonej ilości dostępnych informacji, oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).</p> |
| <p>Implant: Etonogestrel/Efawirenz</p> | <p>Można spodziewać się zmniejszonego stężenia etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Po wprowadzeniu do sprzedaży sporadycznie zgłaszano przypadki braku działania antykoncepcyjnego etonogestrelu u pacjentów przyjmujących efawirenz.</p> | <p>Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|--|
| LEKI IMMUNOSUPRESYJNE | | |
| Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie oczekuje się wpływu tych leków immunosupresyjnych na stężenie efawirenu. | Może być wymagane dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego. Przy rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia efawirenzem zalecane jest ściśle monitorowanie stężeń leku immunosupresyjnego przez co najmniej 2 tygodnie (do uzyskania stabilnych stężeń). |
| OPIOIDY | | |
| Metadon/Efawirenz (na stałym poziomie, 35-100 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę) | Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu obejmującym pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki, zakażonych wirusem HIV, jednoczesne podawanie efawirenu z metadonem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu w osoczu oraz objawy odstawienia opioidów. W celu złagodzenia objawów odstawiennych zwiększono dawkę metadonu średnio o 22%. | Należy unikać jednoczesnego stosowania z efawirenzem ze względu na ryzyko wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc) (patrz punkt 4.3). |
| Buprenorfina/nalokson/Efawirenz | Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Pomimo zmniejszenia stężenia buprenorfiny, pacjenci nie wykazywali objawów odstawienia. Przy jednoczesnym podawaniu dostosowanie dawki buprenorfiny lub efawirenu może nie być konieczne. |

^a 90% przedziały ufności, chyba że wskazano inaczej.

^b 95% przedziały ufności.

Inne interakcje: efawirenz nie wiąże się z receptorami kanabinoidowymi. U niezakażonych i zakażonych wirusem HIV osób, przyjmujących efawirenz, odnotowano fałszywie dodatnie wyniki testu na obecność kanabinoidów w moczu. W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie badania potwierdzającego, z zastosowaniem bardziej szczegółowej metody takiej jak chromatografia gazowa/spektrometria mas.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Metody zapobiegania ciąży stosowane przez mężczyzn i kobiety

Należy zawsze stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5). Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenu, zaleca się stosować odpowiednią antykoncepcję przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania efawirenu.

Ciąża

Efawirenz nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga takiego leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania efawirenu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 5.3).

W sumie odnotowano siedem retrospektywnych zgłoszeń zmian odpowiadających wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo-oponową – wszystkie dotyczyły dzieci matek stosujących schematy leczenia zawierające efawirenz (wyłączając jakiegokolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenz) w pierwszym trymestrze ciąży. Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycyabinę i tenofowiru dizoproksyl. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a przyjmowaniem efawirenu i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej rozwijają się w okresie pierwszych 4 tygodni rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), ryzyko może dotyczyć kobiet przyjmujących efawirenz w pierwszym trymestrze ciąży.

Do lipca 2013 roku w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenu (matek leczonych przeciwretrowirusowo), a także u dzieci matek z grupy kontrolnej, które to matki nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń.

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów samic małp, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stwierdzono, że efawirenz jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenu na organizm noworodków/dzieci. Nie można wykluczyć, że istnieje ryzyko dla dziecka. Podczas leczenia efawirenzem należy przerwać karmienie piersią. Zalecane jest, aby kobiety zakażone wirusem HIV pod żadnym pozorem nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV na dziecko.

Płodność

Wpływ efawirenu na płodność u samców i samic szczurów oceniono tylko dla dawek, które osiągnęły stopień ekspozycji ustrojowej równoważny lub niższy od osiąganego u ludzi, którym podano efawirenz w zalecanych dawkach. W tych badaniach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu efawirenu na zdolność kojarzenia się czy płodność samców i samic szczurów (w dawkach do 100 mg/kg m.c. dwa razy na dobę), ani na parametry nasienia lub potomstwo leczonych samców szczurów (w dawkach do 200 mg/kg m.c. dwa razy na dobę). Nie obserwowano osłabienia zdolności rozrodczych potomstwa samic szczurów, którym podawano efawirenz.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Efawirenz może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i (lub) senność. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów nie powinni wykonywać czynności związanych z potencjalnym ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Efawirenz badano u ponad 9000 pacjentów. W kontrolowanych badaniach klinicznych w podgrupie 1008 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z PIs i (lub) NRTIs, najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi o co najmniej średnim nasileniu, występującymi u co najmniej 5% pacjentów, były: wysypka (11,6%), zawroty głowy (8,5%), nudności (8,0%), ból głowy (5,7%) i zmęczenie (5,5%). Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu, związanymi ze stosowaniem efawirenu są wysypka oraz objawy ze strony układu nerwowego (patrz punkt 4.4). Objawy ze strony układu nerwowego zwykle występują wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. U pacjentów leczonych efawirenzem zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy; działań niepożądanych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym ciężkiej depresji, zgonu samobójczego oraz zachowań podobnych do psychozy; a także napadów drgawkowych.

Długotrwały profil bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających efawirenz oceniano w badaniu (006) z grupą kontrolną, w którym pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna (n = 412, mediana trwania 180 tygodni), efawirenz + indynawir (n = 415, mediana trwania 102 tygodnie) lub indynawir + zydowudyna + lamiwudyna (n = 401, mediana trwania 76 tygodni). Podczas długotrwałego stosowania efawirenu w tym badaniu nie zarejestrowano żadnych nowych informacji w zakresie bezpieczeństwa.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

Poniżej wymieniono działania niepożądane o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, które (według oceny badaczy) mogły mieć związek ze stosowaniem leku, zgłaszane w próbach klinicznych dotyczących stosowania efawirenu w zalecanej dawce, w leczeniu skojarzonym (n = 1 108). Kursywą zaznaczono także działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem schematów leczenia przeciwretrowirusowego uwzględniających efawirenz. Częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| | |
|---|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| niezbyt często | nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| często | hipertriglicerydemia* |
| niezbyt często | hipercholesterolemia* |
| Zaburzenia psychiczne | |
| często | niezwykłe sny, lęk, depresja, bezsenność* |
| niezbyt często | chwiejność emocjonalna, agresja, splątanie, euforia, omamy, mania, paranoja, <i>psychoza</i> [‡] , próba samobójcza, myśli samobójcze, katatonია* |
| rzadko | <i>urojenia</i> ^{‡‡} , <i>nerwica</i> ^{‡‡} , <i>dokonane samobójstwo</i> ^{‡‡‡} |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| często | <i>mózdkowe zaburzenia koordynacji i równowagi</i> [‡] , zaburzenia uwagi (3,6%), zawroty głowy (8,5%), ból głowy (5,7%), senność (2,0%)* |
| niezbyt często | pobudzenie, niepamięć, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki, zaburzenia myślenia, <i>drżenie</i> [‡] |
| nieznana | <i>encefalopatia</i> |
| Zaburzenia oka | |
| niezbyt często | niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| niezbyt często | <i>szum w uszach</i> [‡] , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| niezbyt często | <i>uderzenia gorąca z zaczerwienieniem</i> [‡] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| często | ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty |
| niezbyt często | zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| często | zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)* |
| niezbyt często | ostre zapalenie wątroby |
| rzadko | <i>niewydolność wątroby</i> ^{‡‡‡} |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |

| | |
|--|---|
| bardzo często | wysypka (11,6%)* |
| często | Świąd |
| niezbyt często | rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona* |
| rzadko | fotoalergiczne zapalenie skóry [‡] |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| niezbyt często | ginekomastia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| często | zmęczenie |

*, [‡], ^{##} Więcej szczegółów podano w punkcie *Opis wybranych działań niepożądanych*.

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje pochodzące z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

[‡]Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; jednak częstości występowania ustalono na podstawie danych z 16 badań klinicznych (n=3969).

^{##} Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, ale nie zostały zgłoszone jako zdarzenia związane z przyjmowaniem leku występujące u pacjentów leczonych efawirenzem w 16 badaniach klinicznych. Kategorię częstości „rzadko” zdefiniowano według wytycznych (wyd. 2, z września 2009 r.) dla Charakterystyki Produktu Leczniczego w oparciu o szacunkową górną granicę 95% przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, biorąc pod uwagę liczbę leczonych efawirenzem uczestników tych badań klinicznych (n=3969).

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka występowała u 26% pacjentów leczonych efawirenzem w dawce 600 mg oraz u 17% pacjentów z grupy kontrolnej. Uważa się, że wysypka była związana z leczeniem u 18% pacjentów otrzymujących efawirenz. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem wystąpiła ciężka wysypka, a 1,7% pacjentów przerwało terapię z powodu wysypki. Rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona występował w przybliżeniu u 0,1% pacjentów.

Wysypka ma zwykle postać łagodnych do umiarkowanych wykwitów plamkowo-grudkowych, które pojawiają się w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia stosowania efawirenu. U większości pacjentów wysypka ustępuje w ciągu miesiąca dalszego stosowania efawirenu. Jeśli efawirenz zostanie odstawiony z powodu wysypki, można go ponownie zastosować. Zaleca się, aby w razie ponownego rozpoczynania podawania efawirenu zastosować odpowiednie leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy.

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenu u pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone. Zgłaszana częstość nawracającej wysypki po zamianie leczenia z newirapiny na efawirenz, głównie w oparciu o retrospektywne dane kohortowe z opublikowanych badań, wahała się w zakresie od 13 do 18%, czyli była porównywalna z częstością obserwowaną u pacjentów leczonych efawirenzem w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

Objawy zaburzeń psychicznych

U pacjentów przyjmujących efawirenz opisywano ciężkie zaburzenia psychiczne. W kontrolowanych badaniach częstość występowania poszczególnych rodzajów ciężkich zaburzeń psychicznych wynosiła:

| | Grupa z efawirenzem (n=1008) | Grupa kontrolna (n=635) |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| - ciężka depresja | 1,6% | 0,6% |
| - myśli samobójcze | 0,6% | 0,3% |
| - nieskuteczne próby samobójcze | 0,4% | 0% |
| - agresywne zachowanie | 0,4% | 0,3% |
| - reakcje paranoidalne | 0,4% | 0,3% |
| - reakcje maniakalne | 0,1% | 0% |

Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie ryzyko tego typu ciężkich działań niepożądanych jest większe i dla każdego z podanych powyżej działań występuje z częstością w granicach od 0,3% dla reakcji maniakalnych do 2,0% dla ciężkiej depresji i myśli samobójczych. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano również zgony samobójcze, omamy, zachowania podobne do psychozy i katatonię.

Objawy ze strony układu nerwowego

W kontrolowanych badaniach klinicznych często występowały, między innymi, następujące działania niepożądane: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i nietypowe sny. Objawy ze strony układu nerwowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego występowały u 19% (ciężkie: 2,0%) tych pacjentów oraz u 9% (ciężkie: 1%) pacjentów z grupy kontrolnej. W badaniach klinicznych 2% pacjentów przyjmujących efawirenz przerwało jego stosowanie z powodu tego rodzaju objawów.

Objawy ze strony układu nerwowego zwykle pojawiają się w pierwszym lub drugim dniu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. W badaniu z udziałem niezakażonych ochotników reprezentatywny objaw ze strony układu nerwowego pojawiał się średnio w godzinę po przyjęciu dawki leku, a średni czas jego trwania wynosił 3 godziny. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej, gdy efawirenz podawany jest podczas posiłków, prawdopodobnie z powodu zwiększonych stężeń efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2). Podawanie leku przed snem poprawia tolerancję tych objawów i może być zalecane w pierwszych tygodniach leczenia oraz u pacjentów, którzy nadal odczuwają te objawy (patrz punkt 4.2). Zmniejszenie dawki lub podzielenie dawki dobowej nie dają korzyści.

Analiza danych długoterminowych wykazała, że powyżej 24. tygodnia leczenia częstość pojawiania się nowych przypadków objawów ze strony układu nerwowego u pacjentów leczonych efawirenzem była zasadniczo podobna do częstości w grupie kontrolnej.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ataksji oraz encefalopatii związane z wysokim stężeniem efawirenu, występujące miesiące lub lata po rozpoczęciu leczenia efawirenzem (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

W kilku zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu niewydolność wątroby (w tym przypadki stwierdzone u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano choroby wątroby, ani innych dających się zidentyfikować czynników ryzyka) charakteryzowała się gwałtownym przebiegiem, prowadząc w kilku przypadkach do przeszczepienia wątroby lub zgonu.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób

autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Enzymy wątrobowe: zwiększenie aktywności AspAT i AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających górną granicę normy (GGN) stwierdzono u 3% spośród 1008 pacjentów, leczonych efawirenzem w dawce 600 mg (5-8% po długotrwałym leczeniu w badaniu 006). Podobne zwiększenie aktywności obserwowano wśród pacjentów z grupy kontrolnej (5% po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności GGTP do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN, stwierdzono u 4% wszystkich pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg oraz u 1,5-2% pacjentów w grupach kontrolnych (7% pacjentów leczonych efawirenzem i 3% pacjentów z grupy kontrolnej po leczeniu długotrwałym). Zwiększenie aktywności wyłącznie GGTP u pacjentów przyjmujących efawirenz może odzwierciedlać indukcję enzymatyczną. W długotrwałym badaniu (006), 1% pacjentów w każdym z ramion leczenia przerywało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby lub dróg żółciowych.

Amylaza: w badaniach klinicznych, w podgrupie 1008 pacjentów, bezobjawowe podwyższenie aktywności amylazy w surowicy 1,5 razy powyżej najwyższej dopuszczalnej granicy, wystąpiło u 10% pacjentów leczonych efawirenzem i u 6% pacjentów w grupie kontrolnej. Nieznane jest kliniczne znaczenie bezobjawowego podwyższenia aktywności amylazy w surowicy.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane były na ogół podobne jak u osób dorosłych. U dzieci wysypka występowała częściej (w badaniu klinicznym z udziałem 57 dzieci, które przyjmowały efawirenz w okresie 48 tygodni, wysypka wystąpiła u 46 % pacjentów) i w większym nasileniu (ciężką wysypkę zgłoszono u 5,3% dzieci). U dzieci należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych przed rozpoczęciem stosowania efawirenu. Wprawdzie trudno jest zgłaszać działania niepożądane ze strony układu nerwowego u dzieci, jednak wydaje się, że występują one rzadziej w tej grupie wiekowej i są na ogół łagodne. W badaniu z udziałem 57 dzieci u 3,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane ze strony układu nerwowego o umiarkowanym nasileniu, głównie zawroty głowy. U żadnego dziecka nie wystąpiły ciężkie objawy i nie było konieczności przerwania stosowania leku z powodu objawów ze strony układu nerwowego. U dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które leczone były efawirenzem w postaci roztworu doustnego w skojarzeniu z nelfinawirem (w dawce 20 – 30 mg/kg m.c. trzy razy na dobę) i jednym lub więcej lekami z grupy NRTIs zanotowano biegunkę. Wystąpiła ona u sześciorga z grupy dziewiętnastu dzieci (32%).

Inne szczególne populacje pacjentów

Enzymy wątrobowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Według danych pochodzących z długotrwałego badania 006, u 137 pacjentów leczonych zgodnie ze schematem leczenia efawirenzem (mediana trwania leczenia, 68 tygodni) i u 84 pacjentów z kontrolnym schematem leczenia (mediana trwania, 56 tygodni) badania przesiewowe wykazały dodatni wynik serologicznego testu na wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (dodatni wskaźnik obecności antygeny powierzchniowego) i (lub) C (dodatni wynik testu na obecność przeciwciał WZW

typu C). Wśród współzakażonych pacjentów w badaniu 006, zwiększenie aktywności AspAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło u 13% pacjentów leczonych efawirenzem i u 7% w grupach kontrolnych, a zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło odpowiednio u 20% i 7% pacjentów. Wśród pacjentów współzakażonych, 3% pacjentów leczonych efawirenzem i 2% pacjentów w ramieniu grup kontrolnych przerwało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U niektórych pacjentów, którzy przyjęli przypadkowo dwa razy w ciągu doby 600 mg leku, występowało zwiększone nasilenie objawów ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły mimowolne skurcze mięśniowe.

W razie przedawkowania efawirenu należy zastosować leczenie ogólnie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Można podać węgiel aktywny w celu usunięcia niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum przeciwko efawirenzowi. Ze względu na to, że efawirenz jest silnie wiązany z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiała znaczące usuwanie leku z krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05A G03

Mechanizm działania

Efawirenz jest lekiem z grupy NNRTI wirusa HIV-1. Efawirenz jest niekompetycyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (RT – reverse transcriptase) wirusa HIV-1 i nie powoduje znaczącego hamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-2, ani komórkowych polimeraz DNA (α , β , γ lub δ).

Elektrofizjologia serca

Wpływ stosowania efawirenu na odstęp QTc oceniano w badaniu klinicznym odstęp QT prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą lek referencyjny i grupą kontrolną otrzymującą placebo, o ustalonej pojedynczej, trójkresowej sekwencji leczenia, z podaniem trzykrotnym w układzie naprzemiennym. Badano grupę 58 zdrowych uczestników z uwzględnieniem obecności polimorfizmu genu CYP2B6. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) efawirenu u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni było 2,25-krotnie większe od średniego C_{max} u uczestników z genotypem CYP2B6 *1/*1. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem efawirenu a wydłużeniem odstępu QTc. Na podstawie korelacji pomiędzy stężeniem a odstępem QTc, średnie wydłużenie odstępu QTc w górnej granicy 90% przedziału ufności wynosi 8,7 ms oraz 11,3 ms u uczestników z genotypem CYP2B6*6/*6 po podawaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwwirusowe

W hodowlach komórek limfoblastoidalnych, komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (KJKO) i makrofagów/monocytów stężenie leku konieczne do zahamowania wzrostu 90 do 95% dzikich lub opornych na zydowudynę szczepów laboratoryjnych oraz izolatów klinicznych wynosiło w warunkach *in vitro* od 0,46 do 6,8 nM.

Oporność na lek

Skuteczność działania efawirenu w hodowli komórkowej przeciw odmianom wirusów, u których w odwrotnej transkryptazie podstawione zostały aminokwasy w pozycjach 48, 108, 179, 181 lub 236 lub odmianom wirusów z podstawieniami aminokwasowymi w proteazie, była podobna do stwierdzanej w odniesieniu do dzikich szczepów wirusa. Pojedyncze podstawienia, które prowadziły do największej oporności na efawirenz w hodowli komórkowej, odpowiadają zmianie leucyny na izoleucynę w pozycji 100 (L100I, zwiększenie oporności od 17 do 22 razy) oraz lizyny na asparaginę w pozycji 103 (K103N, zwiększenie oporności od 18 do 33 razy). Ponad stukrotne zmniejszenie wrażliwości stwierdzono w odniesieniu do odmian HIV z ekspresją K103N w połączeniu z innymi podstawieniami aminokwasów w odwrotnej transkryptazie.

K103N było najczęściej stwierdzanym podstawieniem w odwrotnej transkryptazie w szczepach wirusów uzyskanych od pacjentów, u których wystąpiło znaczące zwiększenie liczby wirusów w badaniach klinicznych z zastosowaniem efawirenu w skojarzeniu z indynawirem lub zydowudyną + lamiwudyną. Mutacje takie obserwowano u 90% pacjentów leczonych efawirenzem bez powodzenia. Stwierdzono także podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 i 225 odwrotnej transkryptazy, jednak występowały one rzadziej i często jedynie w połączeniu z K103N. Ten wzór podstawienia aminokwasów w odwrotnej transkryptazie związany z opornością na efawirenz był niezależny od stosowania innych leków przeciwwirusowych w skojarzeniu z efawirenzem.

Oporność krzyżowa

Profile oporności krzyżowej na efawirenz, newirapinę i delawirdynę w hodowli komórkowej wykazały, że podstawienie K103N powoduje utratę wrażliwości na wszystkie trzy leki z grupy NNRTIs. Dwa z trzech zbadanych izolatów klinicznych, opornych na delawirdynę, wykazały oporność krzyżową na efawirenz i zawierały podstawienie K103N. Trzeci izolat, w którym stwierdzono podstawienie w pozycji 236 odwrotnej transkryptazy, nie wykazywał oporności krzyżowej na efawirenz.

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych efawirenu, u których leczenie było nieskuteczne (następowało zwiększenie liczby wirusów we krwi), zbadano izolaty wirusa pod względem wrażliwości na NNRTIs. Trzyście wyizolowanych uprzednio szczepów, scharakteryzowanych jako odporne na efawirenz, było również opornych na newirapinę i delawirdynę. W przypadku pięciu z tych szczepów, opornych na NNRTIs, stwierdzono występowanie podstawienia K103N lub podstawienia waliny przez izoleucynę w pozycji 108 (V108I) odwrotnej transkryptazy. Trzy szczepy, uzyskane od pacjentów leczonych nieskutecznie efawirenzem, pozostały wrażliwe na efawirenz w hodowli komórkowej, a także były wrażliwe na newirapinę i delawirdynę.

Możliwość powstawania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a lekami z grupy PIs jest mała, ponieważ dotyczy to różnych enzymów docelowych. Możliwość powstania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała ze względu na to, że występują różne miejsca wiązania na enzymie docelowym oraz różne mechanizmy działania.

Skuteczność kliniczna

Efawirenz nie był badany w badaniach kontrolowanych u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. z liczbą CD4 <50 komórek/mm³, ani u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy PI lub

NNRTI. Doświadczenie kliniczne w badaniach kontrolowanych, dotyczących leczenia złożonego z zastosowaniem didanozyny lub zalcytabiny jest ograniczone.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (006 i ACTG364), trwających około roku, stosowano efawirenz w skojarzeniu z lekami z klasy NRTIs i (lub) z PIs. Wykazano zmniejszenie liczby wirusów we krwi (viral load) poniżej granicy oceny ilościowej oraz zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV, którzy dotychczas nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych oraz u tych pacjentów, którzy przyjmowali poprzednio nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Badanie 020 wykazało podobną aktywność u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy przez ponad 24 tygodnie. W badaniach tych podawano efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę; jeśli indynawir stosowano w skojarzeniu z efawirenzem, jego dawka wynosiła 1000 mg co 8 godzin, jeśli był stosowany bez efawirenu, podawano go w dawce 800 mg co 8 godzin. Dawka nelfinawiru wynosiła 750 mg trzy razy na dobę. W każdym z tych badań stosowano standardowe dawki nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy co 12 godzin.

Badanie kliniczne 006, z randomizacją, na zasadzie próby otwartej, porównywało leczenie skojarzone efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna u 1226 pacjentów, którzy wymagali leczenia kombinacją efawirenz-, lamiwudyna- lub inhibitorami proteazy oraz pacjentów, którzy podczas wejścia do badania nie byli leczeni kombinacją efawirenz-, lamiwudyna-, NNRTI- lub inhibitorami proteazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 341 komórek/mm³, a średni poziom początkowej wartości HIV-RNA wynosił 60250 kopii/ml. Dane dotyczące skuteczności w badaniu 006 u wybranej grupy 614 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania przynajmniej na okres 48 tygodni, zawarte zostały w Tabeli 3. W analizie częstości odpowiedzi na terapię (według schematu „pacjenci, którzy nie ukończyli badania = niepowodzenie” [NC = F]) założono, że u pacjentów, którzy - niezależnie od powodu - zakończyli badanie wcześniej lub u których pominięto oznaczenie HIV RNA, a poprzednie bądź następne oznaczenie było powyżej limitu detekcji, stężenie HIV RNA wynosiło w pominiętym badaniu ponad 50 lub ponad 400 kopii HIV RNA/ml.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 006

| Schemat leczenia ^d | n | Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F ^a) Poziom HIV-RNA w osoczu | | Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej komórki/mm ³ (S.E.M. ^c) |
|-------------------------------|-----|---|--|---|
| | | <400 kopii /ml (95 % C.I. ^b) | <50 kopii /ml (95 % C.I. ^b) | |
| EFV + ZDV + 3TC | 202 | 67 % (60 %, 73 %) | 62 % (55%, 69%) | 187 (11,8) |
| EFV + IDV | 206 | 54 % (47 %, 61 %) | 48 % (41 %, 55 %) | 177 (11,3) |
| IDV + ZDV + 3TC | 206 | 45 % (38 %, 52 %) | 40 % (34 %, 47 %) | 153 (12,3) |

^a NC = F, nieukończony = niepowodzenie;

^b C.I., przedział ufności.

^c S.E.M., błąd standardowy średniej

^d EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir.

Wyniki badania oceniającego działanie długotrwałe po 168 tygodniach (160 pacjentów ukończyło badanie na leczeniu EFV + IDV, 196 pacjentów na leczeniu skojarzonym EFV + ZDV + 3TC i 127 pacjentów na skojarzeniu IDV + ZDV + 3TC) sugerują, że skuteczność leczenia utrzymuje się w czasie, na co wskazuje odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml, HIV RNA < 50 kopii/ml oraz zmiana liczby limfocytów CD4 w stosunku do liczby wyjściowej.

Wyniki dotyczące skuteczności terapii pochodzące z badania ACTG 364 oraz z badania 020, zawarte są w Tabeli 4. Do badania ACTG 364 włączono 196 pacjentów, którzy leczeni byli nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nie otrzymywali ani inhibitorów proteazy (PIs), ani nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Do badania 020 włączono 327 pacjentów, którzy byli leczeni NRTI i nie otrzymywali ani PIs, ani NNRTIs. Odpowiedź na leczenie była najwyższa u pacjentów, u których zmieniono leki nukleozydowe.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach ACTG 364 oraz 020

| Numer badania/ zastosowany schemat leczenia ^b | n | % | Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F ^a) poziom HIV-RNA w osoczu | | | Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej | |
|--|-----|----|--|-----|----------------|--|------------------------|
| | | | (95 % C.I. ^c) | % | (95 % C.I.) | komórek/mm ³ | (S.E.M. ^d) |
| badanie ACTG364 | | | < 500 | | | < 50 | |
| 48 tygodni | | | kopii/ml | | | kopii/ml | |
| EFV + NFV + NRTIs | 65 | 70 | (59, 82) | --- | --- | 107 | (17,9) |
| EFV + NRTIs | 65 | 58 | (46, 70) | --- | --- | 114 | (21,0) |
| NF + NRTIs | 66 | 30 | (19, 42) | --- | --- | 94 | (13,6) |
| badanie 020 | | | < 400 | | | < 50 | |
| 24 tygodnie | | | kopii/ml | | | kopii/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) |

^a NC = F, nieukończzone = niepowodzenie.

^b EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir; NRTI, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; NFV, nelfinawir.

^c C.I., przedział ufności odsetka odpowiedzi pacjentów.

^d S.E.M., błąd standardowy średniej.

---, nie wykonano.

Dzieci i młodzież: w trwającym nadal badaniu ACTG 382 uczestniczy 57 dzieci i nastolatków (w wieku od 3 do 16 lat), którzy otrzymywali uprzednio nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Celem badania jest określenie farmakokinetyki, działania przeciwwirusowego i bezpieczeństwa stosowania efawirenu w skojarzeniu z nelfinawirem (20 - 30 mg/kg mc. 3 razy na dobę) oraz z co najmniej jednym nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy. Dawka początkowa efawirenu była odpowiednikiem dawki dorosłych 600 mg raz na dobę (dostosowana do wymiarów ciała wyliczonych w oparciu o masę pacjenta). Liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, oceniona na podstawie odsetka pacjentów z poziomem HIV RNA w osoczu <400 kopii/ml po 48 tygodniach wyniosła 60% (95%, C.I. 47, 72) oraz 53% (C.I. 40, 66) na podstawie odsetka pacjentów z poziomem HIV-RNA w osoczu <50 kopii/ml. Średnia liczba CD4 wzrosła o $63 \pm 34,5$ komórek/mm³ w stosunku do wartości wyjściowej. Czas trwania odpowiedzi był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie efawirenu w osoczu u niezakażonych ochotników wynosiło 1,6 - 9,1 μ M i występowało po 5 godzinach po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku od 100 mg do 1600 mg. Zależne od dawki zwiększenie C_{max} i AUC stwierdzono po dawkach do 1600 mg; zwiększenie tych parametrów nie było proporcjonalne, co wskazuje na to, że po większych dawkach występuje zmniejszone wchłanianie. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (3 - 5 godzin) nie zmieniał się po podawaniu wielu dawek, a stężenie stacjonarne w osoczu występowało po 6-7 dobach.

U pacjentów zakażonych HIV, po osiągnięciu stanu stacjonarnego, średnie wartości C_{max} , C_{min} i AUC wykazywały liniową zależność po dawkach dobowych 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, średnie wartości w stanie stacjonarnym wynosiły: C_{max} – $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [średnia \pm S.D.(% C.V)], C_{min} – $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) oraz AUC – $184 \pm 73 \mu\text{M} \times \text{h}$ (40 %).

Wpływ pokarmu

U niezakażonych dorosłych ochotników wartości AUC i C_{max} , dla pojedynczej dawki 240 mg doustnego roztworu efawirenzu, były zwiększone odpowiednio o 30 % lub 43 %, jeśli dawka podana była z posiłkiem bogatofłuszczowym, względnie na czczo.

Dystrybucja

Efawirenz w znacznym stopniu (około 99,5 - 99,75 %) wiąże się z białkami ludzkiego osocza, głównie albuminami. U pacjentów zakażonych HIV-1 ($n = 9$), którzy co najmniej przez miesiąc otrzymywali efawirenz w dawce od 200 do 600 mg raz na dobę, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło od 0,26 do 1,19% (średnio 0,69%) stężenia leku w osoczu, czyli około 3-krotnie więcej niż wynosi podobny odsetek obliczony dla niezwiązanej z białkami osocza (wolnej) frakcji efawirenzu.

Metabolizm

W badaniach prowadzonych u ludzi oraz *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że efawirenz jest głównie metabolizowany przez układ cytochromu P450 do hydroksylowanych metabolitów, które następnie ulegają glukuronizacji. Metabolity są zasadniczo nieczynne wobec HIV-1. Badania *in vitro* wskazują na to, że głównymi izoenzymami odpowiedzialnymi za metabolizm efawirenzu są CYP3A4 oraz CYP2B6 i że efawirenz hamował izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował aktywności enzymu CYP2E1, natomiast hamował izoenzymy CYP2D6 oraz CYP1A2, lecz jedynie w stężeniach znacznie większych niż występujące w warunkach klinicznych.

Stężenie efawirenzu w osoczu może zwiększyć się u pacjentów z homozygotycznym wariantem genetycznym G516T izoenzymu CYP2B6. Nie są znane znaczenia kliniczne takich połączeń; niemniej jednak nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia częstości i ciężkości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu.

Wykazano, że efawirenz pobudza enzymy CYP3A4 oraz CYP2B6, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu, który może być istotny klinicznie u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników po wielokrotnym podaniu dawek 200-400 mg na dobę przez 10 dni stwierdzono mniejszy niż się spodziewano stopień kumulacji leku (mniejszy o 22-42%) oraz krótszy końcowy okres półtrwania, w porównaniu do uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki (patrz poniżej). Wykazano, że efawirenz pobudza również enzym UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) jest zmniejszone w obecności efawirenzu (patrz punkt 4.5, Tabela 2).

Chociaż dane z badań *in vitro* sugerują, że efawirenz hamuje CYP2C9 oraz CYP2C19, uzyskano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu jak i zmniejszeniu ekspozycji na substraty tych enzymów, gdy stosowano je *in vivo* jednocześnie z efawirenzem. Nie wiadomo, jaki jest wypadkowy efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów.

Eliminacja

Efawirenz wykazuje stosunkowo długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu dawki pojedynczej oraz 40 - 55 godzin po podaniu wielu dawek. Około 14 - 34% dawki efawirenzu znakowanego izotopem promieniotwórczym było wykrywane w moczu, a poniżej 1% dawki było wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu dotyczącym podania dawki jednorazowej, okres półtrwania był dwukrotnie dłuższy u jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), co wskazuje na możliwość kumulacji w znacznie większym stopniu. W badaniu z zastosowaniem leku w dawkach wielokrotnych nie wykazano istotnego wpływu na farmakokinetykę efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) w porównaniu z grupą kontrolną. Liczba danych była niewystarczająca do ustalenia, czy umiarkowanie ciężkie lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh) mają wpływ na farmakokinetykę efawirenu.

Wpływ płci, rasy, wieku

Chociaż ograniczone dane wskazują na to, że kobiety, jak również Azjaci i mieszkańcy wysp Pacyfiku, mogą być bardziej narażeni na działanie efawirenu, nie wydaje się, aby gorzej tolerowali terapię efawirenzem. Nie zbadano farmakokinetyki leku u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

U 17 dzieci otrzymujących doustny roztwór leku używany w badaniach klinicznych, podobny do roztworu zarejestrowanego, w ilości obliczonej na podstawie wymiarów ciała, aby była równoważna dawce 600 mg efawirenu w kapsułkach u dorosłych, wartości w stanie stacjonarnym wyniosły: C_{max} 11,8 μ M, C_{min} 5,2 μ M, a AUC 188 μ M x h. W podgrupie 6 dzieci w wieku od 3 do 5 lat, skrupulatnie stosujących lek średnia wartość AUC wyniosła 147 μ M x h, co okazało się wartością o 23 % mniejszą niż spodziewana. W związku z tym zalecane dawki efawirenu w roztworze doustnym podane w Tabeli 1 są większe dla tej grupy wiekowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowych badaniach genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego efawirenu.

Efawirenz powodował resorpcję płodów u szczurów. Wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 20 płodów lub noworodków makaków jawajskich, którym podawano efawirenz w dawkach osiagających w osoczu podobne stężenie, jak u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka (anophthalmia) z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikrooftalmię u innego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików, leczonych efawirenzem.

Przerost dróg żółciowych zaobserwowano u makaków jawajskich, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce powodującej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych ulegał regresji po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, które otrzymały efawirenz przez ≥ 1 rok w dawkach powodujących, że osoczowe wartości AUC były od 4 do 13 razy większe w porównaniu z wartościami AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badania właściwości rakotwórczych wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u samców. Mechanizm powstawania nowotworów i możliwość odniesienia tych wyników do ludzi nie są znane.

W badaniach określających rakotwórczość u samców myszy oraz samic i samców szczurów uzyskano wyniki negatywne. Chociaż możliwości rakotwórczego działania u ludzi nie są znane, wyniki tych badań wskazują, że korzyści ze stosowania efawirenu przeważają nad potencjalnym ryzykiem rakotwórczości dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Triglicerydy o średniej długości łańcuchach

Kwas benzoesowy (E210)

Aromat truskawkowo-miętowy [zawiera alkohol benzylowy (E1519) i glikol propylenowy (E1520)]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.

W butelce znajduje się 180 ml roztworu doustnego. Do opakowania dodana jest strzykawka do podawania doustnego z dołączonym łącznikiem, który umieszczony jest w szyjce butelki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane
STOCRIN 50 mg tabletki powlekane
STOCRIN 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 249,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

STOCRIN 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg efawirenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 20,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

STOCRIN 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg efawirenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 83,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane

Ciemnożółta, w kształcie kapsułki, po jednej stronie wyciśnięta jest liczba „225”.

STOCRIN 50 mg tabletki powlekane

Żółta, okrągła, dwuwypukła z napisem „113” na jednej stronie.

STOCRIN 200 mg tabletki powlekane

Żółta, okrągła, dwuwypukła z napisem „223” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy STOCRIN jest wskazany w leczeniu skojarzonym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 lat, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności-1 (HIV-1).

Produkt leczniczy STOCRIN nie został dostatecznie zbadany u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. u pacjentów z liczbą komórek CD4 <50/mm³ lub po niepowodzeniu schematów leczenia zawierających inhibitor proteazy (PI – protease inhibitor). Chociaż występowanie oporności krzyżowej pomiędzy efawirem a inhibitorami proteazy nie zostało udowodnione, nie istnieją obecnie wystarczające dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem PI, gdy schematy leczenia zawierające produkt leczniczy STOCRIN okażą się nieskuteczne.

Informacje kliniczne i farmakodynamiczne, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Efawirenz musi być stosowany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.5).

W celu poprawienia tolerancji działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, zaleca się podawanie produktu leczniczego przed snem (patrz punkt 4.8).

Dorośli

Zalecana dawka efawirenz w skojarzeniu z analogami nukleozydów, będącymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs – nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors) oraz z PI lub bez niego (patrz punkt 4.5), wynosi 600 mg raz na dobę, doustnie.

Dostosowywanie dawki

Jeśli efawirenz podawany jest jednocześnie z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg co 12 godzin, a dawka efawirenz musi być zmniejszona o 50% tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenz (patrz punkt 4.5).

Jeśli efawirenz podawany jest jednocześnie z ryfampicyną pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej, można rozważyć zwiększenie dawki efawirenz do 800 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat)

W Tabeli 1 przedstawiono zalecaną dawkę efawirenz w skojarzeniu z PI i (lub) NRTIs u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat. Efawirenz w postaci tabletek wolno podawać wyłącznie dzieciom, które potrafią połknąć tabletki.

Tabela 1.
Dawki pediatryczne podawane raz na dobę*

| Masa ciała kg | Efawirenz Dawka (mg) |
|------------------|-------------------------|
| 13 do <15 | 200 |
| 15 do <20 | 250 |
| 20 do <25 | 300 |
| 25,0 do <32,5 | 350 |
| 32,5 do <40,0 | 400 |
| ≥40,0 | 600 |

* Dostępne są tabletki powlekane efawirenz 50 mg, 200 mg i 600 mg.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki efawirenz u pacjentów z niewydolnością nerek; jednak ze względu na to, że mniej niż 1% dawki efawirenz wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej, wpływ zaburzeń czynności nerek na wydalanie efawirenz powinien być minimalny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą być leczeni efawirenzem w zwykłe zalecanej dawce. Należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią zależne od dawki działania niepożądane, szczególnie ze strony układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efawirenu u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 13 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Zalecane jest, aby produkt leczniczy STOCRIN przyjmowany był na pusty żołądek. Po podaniu produktu leczniczego STOCRIN z pokarmem obserwowano zwiększone stężenie efawirenu, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z terfenadyną, astemizolem, cysaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż efawirenz konkuruje z nimi o izoenzym CYP3A4, co mogłoby powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać zagrożenie wystąpienia ciężkich i (lub) niebezpiecznych dla życia działań niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużonego działania sedatywnego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z:

- stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym nagłym zgonem lub wrodzonym wydłużeniem skorygowanego odstępu QT (QTc) w badaniu EKG, lub jakimkolwiek innym stanem klinicznym, który wydłuża odstęp QTc.
- objawową arytmia lub klinicznie istotną bradykardią, lub zastoinową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory w wywiadzie.
- ciężkimi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, np. hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Pacjenci, którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc (leki o działaniu proarytmicznym).

Do takich leków należą:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, przeciwdepresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cysapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon.

Jednoczesne podawanie z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na przewidywane znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu (patrz punkt 4.5). Wywołuje to indukcja CYP3A4 lub P-gp przez efawirenz, a przewidywanym skutkiem jest utrata odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Efawirenzu nie wolno stosować w leczeniu zakażenia wirusem HIV w monoterapii ani dodawać jako jedyny lek do nieskutecznego schematu leczenia. Podczas stosowania efawirenzu w monoterapii szybko narasta oporność wirusów. Wybierając nowy lek przeciwretrowirusowy (lub leki) do zastosowania w skojarzeniu z efawirenzem, należy uwzględnić możliwość powstawania oporności krzyżowej wirusów (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenzu z tabletkami złożonymi zawierającymi efawirenz, emtrycyabinę oraz tenofowiru dizoproksyl, chyba że konieczna jest modyfikacja dawki (na przykład w przypadku stosowania ryfampicyny).

Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem może znacznie zmniejszać stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania wyciągów z *Ginkgo biloba* (patrz punkt 4.5).

Przepisując inne leki do stosowania razem z efawirenzem, lekarz powinien zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Jeśli odstawia się którykolwiek ze stosowanych w skojarzeniu produktów leczniczych przeciwretrowirusowych ze względu na jego przypuszczalną nietolerancję, należy zwrócić uwagę na konieczność jednoczesnego odstawienia pozostałych produktów leczniczych przeciwretrowirusowych. Po ustąpieniu objawów nietolerancji należy ponownie rozpocząć jednoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwretrowirusowych. Nie zaleca się przerywanej monoterapii ani stopniowego wprowadzania leków przeciwretrowirusowych, ponieważ zwiększa to ryzyko selekcji opornych szczepów.

Wysypka

W badaniach klinicznych nad efawirenzem opisywano występowanie łagodnej lub średnio nasilonej wysypki, która zwykle ustępowała podczas kontynuowanej terapii. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu leczniczego i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1 % pacjentów leczonych efawirenzem opisano ciężką wysypkę połączoną z tworzeniem się pęcherzyków, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń. Częstość rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa–Johnsona wynosiła około 0,1 %. Efawirenz trzeba odstawić, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Jeśli przerywa się stosowanie efawirenzu, należy zwrócić uwagę na odstawienie innych leków przeciwretrowirusowych, aby zapobiec rozwojowi wirusów opornych na leki (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenzu u pacjentów, którzy przegrali stosowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania efawirenzu u pacjentów, u których podczas przyjmowania innych leków z klasy NNRTI stwierdzono groźne dla życia reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona).

Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz odnotowano wśród działań niepożądanych zaburzenia psychiczne. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały zaburzenia psychiczne są bardziej narażeni na tego typu ciężkie działania niepożądane. W szczególności, u chorych z przebytą depresją częściej występowała ciężka depresja. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony samobójcze, omamy, zachowania przypominające psychozy i katatonię. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, powinni natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy objawy te mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenz. Jeśli tak, konieczne jest określenie, czy ryzyko dalszego stosowania leku przeważa nad spodziewanymi korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

W badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce dobowej 600 mg opisywano często m.in. takie działania niepożądane jak: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i nietypowe sny (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego zwykle pojawiały się w pierwszym lub drugim dniu leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2–4 tygodniach. Należy poinformować pacjentów, że gdyby takie objawy wystąpiły, prawdopodobnie ustąpią w trakcie dalszego stosowania leku i nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Mogą wystąpić późne działania neurotoksyczne, w tym ataksja i encefalopatia (zaburzenia świadomości, splątanie, spowolnienie psychoruchowe, psychoza, majaczenie), w ciągu miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia efawirenzem. Niektóre przypadki późnych działań neurotoksycznych występowały u pacjentów z polimorfizmem genu CYP2B6, co wiąże się ze zwiększonym poziomem efawirenz pomimo standardowego dawkowania produktu leczniczego STOCRIN. Należy niezwłocznie zbadać pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ciężkich działań niepożądanych o charakterze neurologicznym, aby ocenić możliwy związek tych działań ze stosowaniem efawirenz oraz konieczność przerwania stosowania produktu leczniczego STOCRIN.

Napady drgawkowe

U pacjentów przyjmujących efawirenz obserwowano drgawki; zazwyczaj dotyczyło to pacjentów, u których wcześniej występowały już napady drgawkowe. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwdrgawkowe metabolizowane głównie w wątrobie, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, może być konieczne okresowe kontrolowanie stężenia tych leków w osoczu. W badaniu dotyczącym interakcji między lekami, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenz, nastąpiło zmniejszenie stężenia karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność, jeżeli u pacjenta występowały wcześniej napady drgawkowe.

Zdarzenia ze strony wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej chorób wątroby ani innych, dających się zidentyfikować czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć możliwość monitorowania aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej zaburzeń czynności wątroby, ani innych czynników ryzyka.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc)

U pacjentów przyjmujących efawirenz obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego do efawirenz produktu leczniczego w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o potwierdzonym potencjale wywoływania

częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* lub stosowania u pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Wpływ pokarmu

Podawanie efawirenu z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2) i prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zaleca się przyjmowanie efawirenu na pusty żołądek, przed snem.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie objawy kliniczne lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i/lub miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znane wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Należy rozpoznać każdy objaw stanu zapalnego i, w razie konieczności, zastosować odpowiednie leczenie. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Choć uważa się, że etiologia tej choroby jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Szczególne populacje pacjentów

Choroba wątroby

Efawirenz jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2) i niezalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż nie ma wystarczających danych, aby ustalić czy konieczne jest dostosowanie dawki. Ze względu na znaczny udział cytochromu P450 w metabolizmie efawirenu oraz ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem występowania działań niepożądanych zależnych od dawki, szczególnie ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby określić zaawansowanie choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności efawirenu u pacjentów z nasilonymi zaburzeniami wątroby. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy leczeni byli skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby, które mogą być przyczyną zgonu. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, występuje zwiększona częstość zaburzeń czynności wątroby po stosowaniu skojarzonych leków przeciwretrowirusowych. Pacjentów tych należy kontrolować zgodnie z obowiązującymi standardami. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz do wartości powyżej 5 razy ponad górny zakres wartości prawidłowych, należy rozważyć korzyści z kontynuowania leczenia efawirem w obliczu ewentualnego ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mają działanie toksyczne na wątrobę, zaleca się również badania kontrolne enzymów wątrobowych. W przypadku skojarzonego stosowania leków przeciwwirusowych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktów Leczniczych odpowiednich produktów leczniczych.

Niewydolność nerek

Nie zbadano farmakokinetyki leku u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak ze względu na to, że w postaci niezmięnionej w moczu jest wydalane poniżej 1 % dawki efawirenu, wpływ niewydolności nerek na wydalanie efawirenu jest przypuszczalnie minimalny (patrz punkt 4.2). Nie ma doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, stąd zalecane jest uważne monitorowanie tej grupy pacjentów.

Pacjenci w wieku podeszłym

W badaniach klinicznych uczestniczyła niewystarczająca liczba pacjentów w podeszłym wieku, aby możliwe było określenie, czy ich reakcja na lek jest inna niż osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono działania efawirenu u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 13 kg. Z tego względu nie należy stosować efawirenu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

U 26 z 57 dzieci (46%) leczonych efawirem przez 48 tygodni stwierdzono wysypkę; u trojga z nich wysypka miała ciężki przebieg. Przed rozpoczęciem terapii efawirem u dzieci można rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Takie osoby mogą przyjmować efawirem w postaci roztworu doustnego, który nie zawiera laktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Efawirem *in vivo* indukuje enzymy CYP3A4, CYP2B6 oraz UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirem związków będących substratami tych enzymów, może nastąpić zmniejszenie ich stężenia w osoczu. W warunkach *in vitro* efawirem jest także inhibitorem enzymu CYP3A4. Z tego powodu teoretycznie efawirem może początkowo zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na substraty CYP3A4 i dlatego zaleca się ostrożność w wypadku stosowania leków będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.3). Efawirem może indukować enzymy CYP2C19 oraz CYP2C9, chociaż *in vitro* wykazano również ich hamowanie,

dlatego ostateczny efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów nie jest znany (patrz punkt 5.2).

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), które obniżają aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z *Ginkgo biloba* i ziela dziurawca) indukujące te enzymy mogą doprowadzić do zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu. Jednoczesne podawanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania wyciągów z *Ginkgo biloba* (patrz punkt 4.4).

Leki wydłużające odstęp QT

Przeciwwskazane jest stosowanie efawirenu jednocześnie z lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Efawirenu nie wolno stosować jednocześnie z: terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż wpływ na hamowanie ich metabolizmu może doprowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń, zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

Efawirenu nie wolno stosować w połączeniu z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na przewidywane znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu wywołane indukcją enzymów metabolizujących produkty lecznicze i (lub) białek transportowych, czego przewidywanym skutkiem jest utrata odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.5).

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Jednoczesne podawanie efawirenu i ziela dziurawca lub produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia efawirenu w osoczu z powodu indukcji enzymów metabolizujących lek i (lub) transportu białek przez składniki ziela dziurawca. Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy odstawić produkt, sprawdzić poziom wirēmii i, w miarę możliwości, stężenie efawirenu. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie efawirenu może się zwiększyć i może być wymagane dostosowanie dawki efawirenu. Indukujący wpływ ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi, nie przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, raz co 8 lub 12 godzin jako „co 8 h” lub „co 12 h”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% lub 95% przedziały ufności. Badania przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, chyba że wskazano inaczej.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy efawirenzem i innymi produktami leczniczymi u dorosłych

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|---|---|
| LEKI PRZECIWIWZIAKĄŻNE | | |
| Leki przeciwvirusowe stosowane w zakażeniu HIV | | |
| Inhibitory proteazy (PI) | | |
| Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem) | Atazanawir (po południu): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51) | Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenu z atazanawirem/rytonawirem. Jeżeli wymagane jest jednoczesne podawanie atazanawiru z NNRTI, można rozważyć zwiększenie dawki zarówno atazanawiru, jak i rytonawiru do odpowiednio 400 mg i 200 mg, w skojarzeniu z efawirenzem z zachowaniem ścisłej obserwacji klinicznej. |
| Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/200 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem) | Atazanawir (po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * Kiedy porównujemy z atazanawirem 300 mg /rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę wieczorem bez efawirenu. Obniżenie C _{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. ** oparte na wcześniejszym porównaniu | |
| Darunawir/rytonawir/Efawirenz (300 mg dwa razy na dobę*/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) *mniej niż dawki zalecane; podobne wyniki są oczekiwane dla dawek zalecanych. | Darunawir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicja CYP3A4) | Efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować zmniejszenie C _{min} darunawiru do wartości suboptymalnych. Jeśli efawirenz ma być stosowany w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy stosować schemat dawkowania: darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Połączenie to należy stosować ostrożnie. Patrz także poniżej punkt dotyczący rytonawiru. |
| Fozamprenawir/rytonawir/Efawirenz (700 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru. |
| Fozamprenawir/Nelfinawir/ Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|---|
| Fozamprenawir/Sakwinawir/ Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Niezalecane, ze względu na spodziewane znaczne zmniejszenie stężenia obydwu inhibitorów proteazy (PIs). |
| Indynawir/Efawirenz (800 mg co 8 h/200 mg raz na dobę) | Indynawir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Podobne zmniejszenie stężenia indynawiru obserwowano, gdy stosowano indynawir 1000 mg co 8 h z efawirenzem 600 mg raz na dobę. (indukcja CYP3A4) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszenia stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcją farmakokinetyczną należy brać pod uwagę przy wyborze schematu leczenia z zastosowaniem efawirenu w skojarzeniu z indynawirem. Podczas stosowania z indynawirem lub indynawirem/rytonawirem nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru. |
| Indynawir/rytonawir/Efawirenz (800 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Indynawir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. Średnia geometryczna C _{min} indynawiru (0,33 mg/l) podawanego z rytonawirem i efawirenzem była wyższa, niż średnia wcześniejsza C _{min} (0,15 mg/l) indynawiru podawanego w monoterapii, w dawce 800 mg co 8 godzin. Farmakokinetyka indynawiru i efawirenu u pacjentów zakażonych wirusem HIV- 1 (n=6), była porównywalna do farmakokinetyki niezakażonych ochotników. | |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|---|
| <p>Lopinawir/rytonawir kapsułki miękkie lub roztwór doustny/Efawirenz</p> <p>Lopinawir/rytonawir tabletki/Efawirenz</p> <p>(400/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p> <p>(500/125 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p> | <p>Znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru.</p> <p>Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%</p> <p>Stężenie lopinawiru: podobne do lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg stosowanego dwa razy na dobę bez efawirenu</p> | <p>W przypadku stosowania z efawirenzem należy rozważyć zwiększenie dawek lopinawiru i rytonawiru w postaci kapsułek miękkich lub roztworu doustnego o 33% (4 kapsułki/około 6,5 ml dwa razy na dobę zamiast 3 kapsułek/5 ml dwa razy na dobę). Należy zachować ostrożność, ponieważ taka zmiana dawki może być niewystarczająca u niektórych pacjentów. Dawka tabletek lopinawiru/rytonawiru powinna być zwiększona do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawane są jednocześnie z efawirenzem 600 mg raz na dobę. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.</p> |
| <p>Nelfinawir/Efawirenz</p> <p>(750 mg co 8 h/600 mg raz na dobę)</p> | <p>Nelfinawir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Takie skojarzenie jest na ogół dobrze tolerowane.</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|--|
| Rytonawir/Efawirenz (500 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczorem AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczorem C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86)^b Wieczorem C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)^b</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46)^b</p> <p>(hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP)</p> <p>Podczas podawania efawirenzu z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę stwierdzono złą tolerancję tego skojarzenia leków (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Brak wystarczających danych dotyczących tolerancji efawirenzu podawanego z małą dawką rytonawiru (100 mg raz lub dwa razy na dobę).</p> | Podczas podawania efawirenzu z małą dawką rytonawiru należy rozważyć możliwość zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwej interakcji farmakodynamicznej. |
| Sakwinawir/rytonawir/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. Patrz też powyżej punkt dotyczący rytonawiru. Nie zaleca się stosowania efawirenzu razem z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy. |
| Antagoniści CCR5 | | |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|---|
| Marawirok/Efawirenz (100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Marawirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenu, wpływ nie jest spodziewany. | Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok. |
| Inhibitor transferu łańcucha integrazy | | |
| Raltegrawir/Efawirenz (400 mg pojedyncza dawka/ -) | Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcja UGT1A1) | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki raltegrawiru. |
| Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs) | | |
| NRTIs/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy innymi niż lamiwudyna, zydowudyna oraz tenofowiru dizoproksyl. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji, ponieważ metabolizm nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przebiega innym szlakiem niż efawirenu i nie jest prawdopodobne, aby występowało konkrowanie o te same enzymy metabolizujące leki lub o szlaki eliminacji. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| NNRTIs/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Ponieważ nie wykazano korzyści pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania dwóch leków z grupy NNRTIs, jednoczesne stosowanie efawirenu i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|---|
| Leki przeciwwirusowe stosowane w zapaleniu wątroby typu C | | |
| Boceprewir/Efawirenz (800 mg 3 razy na dobę/ 600 mg raz na dobę) | Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcja CYP3A4 – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) oznacza średni procentowy spadek o <20% lub średni procentowy wzrost o <25%) | Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszyły się, kiedy podawano go z efawirenzem. Skutek kliniczny tej obserwowanej redukcji minimalnych stężeń boceprewiru nie został jeszcze bezpośrednio oceniony. |
| Telaprewir/Efawirenz (1125 mg co 8 godzin/ 600 mg raz na dobę) | Telaprewir (w odniesieniu do dawki 750 mg co 8 godzin): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) Efawirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirenz) | W razie jednoczesnego podawania efawirenz z telaprewirem, telaprewir należy stosować w dawce 1125 mg co 8 godzin. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|--|
| Symeprewir/Efawirenz (150 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę) | <p>Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Brak działania (↔) jest równoznaczny ze spadkiem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤20% lub wzrostem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤25%</p> <p>(Indukcja enzymu CYP3A4)</p> | <p>Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem spowodowało znaczące obniżenie stężenia symeprewiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A przez efawirenz. Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem nie jest zalecane.</p> |
| Elbaswir/Grazoprewir | <p>Elbaswir: AUC: ↓54% C_{max}: ↓45%</p> <p>Grazoprewir: AUC: ↓83% C_{max}: ↓87%</p> | <p>Jednoczesne podawanie produktu leczniczego STOCRIN z elbaswirem/grazoprawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir. Przyczyną jest znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A4 lub P-gp (dodatkowe informacje: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla elbaswiru/grazoprewiru).</p> |
| Sofosbuwir/Welpataswir Sofosbuwir/Welpataswir/Woksilaprewir | <p>Sofosbuwir: C_{max} ↑38%</p> <p>Welpataswir: AUC ↓53% C_{max} ↓47% C_{min} ↓57%</p> <p>Przewidywane: ↓ Woksilaprewir</p> | <p>Wykazano, że jednoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/ tenofowiru dizoproksylu z sofosbuwirem/welpataswirem powoduje znaczące zmniejszenie stężenia welpataswiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A przez efawirenz. W efekcie może dojść do utraty terapeutycznego działania welpataswiru. Choć nie było to badane, przewiduje się podobne zmniejszenie ekspozycji na woksilaprewir. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego STOCRIN z sofosbuwirem/welpataswirem ani z sofosbuwirem/welpataswirem/woksilaprewirem (dodatkowe informacje: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla sofosbuwiru/welpataswiru oraz sofosbuwiru/welpataswiru/woksilaprewiru).</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| Glekaprewir/pibrentaswir | ↓glekaprewir ↓pibrentaswir | Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem może powodować znaczne zmniejszenie stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem. Więcej informacji na temat glekaprewiru/pibrentaswiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków. |
| Antybiotyki | | |
| Azytromycyna/Efawirenz (600 mg dawka pojedyncza/400 mg raz na dobę) | Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| Klarytromycyna/Efawirenz (500 mg co 12 h/400 mg raz na dobę) | Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka. | Kliniczne znaczenie tych zmian stężeń klarytromycyny w osoczu nie jest znane. Można rozważyć zastosowanie innego antybiotyku niż klarytromycyna (np. azytromycyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Inne antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. | Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. |
| Leki przeciwprątkowe | | |
| Ryfabutyna/Efawirenz (300 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4) | Dawkę dobową ryfabutyny należy zwiększyć o 50% w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu, należy rozważyć podwojenie jej dawki w skojarzeniu z efawirenzem. Efekt kliniczny takiego dostosowania dawki nie został dostatecznie oceniony. Dostosowując dawkę, należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem |
|---|--|---|
| Ryfampicyna/Efawirenz (600 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6) | W przypadku przyjmowania z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej zwiększenie dawki dobowej efawirenu do 800 mg może okazać się równoważne zastosowaniu dawki dobowej 600 mg przyjmowanej bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tego dostosowania dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Dostosowując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ryfampicyny, w tym dawki 600 mg. |
| Leki przeciwgrzybicze | | |
| Itrakonazol/Efawirenz (200 mg co 12 h/600 mg raz na dobę) | Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyittrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie zmian farmakokinetycznych. | Ponieważ nie mogą być ustalone zalecenia dotyczące dawki itrakonazolu, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze. |
| Pozakonazol/Efawirenz - /400 mg raz na dobę | Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcja UDP-G) | Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenu chyba, że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem |
|---|--|--|
| <p>Worykonazol/Efawirenz (200 mg dwa razy na dobę/400 mg raz na dobę)</p> <p>Worykonazol/Efawirenz (400 mg dwa razy na dobę/300 mg raz na dobę)</p> | <p>Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Worykonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) *</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) ** C_{max}: ↔ **</p> <p>* w porównaniu do samego 200 mg dwa razy na dobę. ** w porównaniu do samego 600 mg raz na dobę. (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)</p> | <p>Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę, a dawka efawirenu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenu.</p> |
| <p>Flukonazol/Efawirenz (200 mg raz na dobę/400 mg raz na dobę)</p> | <p>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.</p> |
| <p>Ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze</p> | <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> | <p>Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| LEKI PRZECIWMALARYCZNE | | |
| Artemeter/lumefantryna/efawirenz (20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 dni/600 mg raz na dobę) | Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisynina: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcja CYP3A4) | Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z tabletkami zawierającymi artemeter/lumefantrynę zaleca się ostrożność, ponieważ zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemisyniny lub lumefantryny może spowodować osłabienie skuteczności działania przeciwmalarycznego. |
| Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/Efawirenz (250/100 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę) | Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔ | Należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu/proguanilu z efawirenzem. |
| LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE | | |
| Glinu wodorotlenek-magnezu wodorotlenek-symetikon zobojętniający kwas/Efawirenz (30 ml dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) Famotydyna/Efawirenz (40 mg dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) | Ani leki zobojętniające zawierające glinu lub magnezu wodorotlenek, ani famotydyna nie wpływały na wchłanianie efawirenu. | Jednoczesne podawanie efawirenu z lekami zmieniającymi pH w żołądku prawdopodobnie nie wpływa na wchłanianie efawirenu. |
| LEKI PRZECIWLĘKOWE | | |
| Lorazepam/Efawirenz (2 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę) | Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków. |
| LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE | | |
| Warfaryna/Efawirenz Acenokumarol/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmniejszać stężenia w osoczu i działanie warfaryny i acenokumarolu. | Może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny i acenokumarolu. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|--|--|--|
| LEKI PRZECIWDRGAWKOWE | | |
| Karbamazepina/Efawirenz (400 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53)</p> <p>(zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Wartości AUC, C_{max} i C_{min} epoksydu, aktywnego metabolitu karbamazepiny pozostawały niezmiennione. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenu lub karbamazepiny.</p> | Nie ma zaleceń dotyczących dawki. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenia karbamazepiny w osoczu. |
| Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450 | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 podczas jednoczesnego podania z efawirenzem. | W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z lekami przeciwdrgawkowymi będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| Kwas walproinowy/Efawirenz (250 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) | Brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę efawirenz. Ograniczone dane wskazują, że brak jest istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenz. Pacjentów należy monitorować pod kątem kontroli napadów drgawkowych. |
| Wigabatryna/Efawirenz Gabapentyna/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji, gdyż wigabatryna i gabapentyna są eliminowane z moczem wyłącznie w postaci niezmienionej. Jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji, co efawirenz. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków. |
| LEKI PRZECIWDEPRESYJNE | | |
| Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) | | |
| Sertralina/Efawirenz (50 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4) | Zwiększenie dawki sertraliny powinno być ustalane w oparciu o efekty kliniczne. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenz. |
| Paroksetyna/Efawirenz (20 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem |
|--|--|--|
| Fluoksetyna/Efawirem | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Fluoksetyna ma podobny szlak metaboliczny jak paroksetyna, tzn. wykazuje silny efekt hamujący CYP2D6, można więc oczekiwać, że interakcje z fluoksetyną nie wystąpią. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |
| Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy | | |
| Bupropion/Efawirem [150 mg dawka pojedyncza (o przedłużonym uwalnianiu)/600 mg raz na dobę] | Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6) | Zwiększenie dawki bupropionu należy ustalać w zależności od odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawiremu. |
| LEKI PRZECIWHISTAMINOWE | | |
| Cetyryzyna/Efawirem (10 mg pojedyncza dawka/600 mg raz na dobę) | Cetyryzyna: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. Efawirem: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE | | |
| Antagoniści kanału wapniowego | | |
| Diltiazem/Efawirenz (240 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | <p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26)</p> <p>(CYP3A4 indukcja) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenu nie zostało uznane za istotne klinicznie.</p> | Należy dostosować dawkę diltiazemu w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla diltiazemu). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty kanału wapniowego w osoczu. | Należy dostosować dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla blokera kanału wapniowego). |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|--|
| LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW | | |
| Inhibitory reduktazy HMG-CoA | | |
| Atorwastatyna/Efawirenz (10 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26) | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki atorwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla atorwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Prawastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12) | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki prawastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla prawastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|--|
| Symwastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (CYP3A4 indukcja) Jednoczesne stosowanie efawirenu z atorwastatyną, prawwastatyną lub symwastatyną nie wpływało na wartości AUC lub C _{max} efawirenu. | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki symwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla symwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu. |
| Rozuwastatyna/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozuwastatyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie są spodziewane interakcje z efawirenzem. | Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|--|
| <i>HORMONALNE PRODUKTY ANTYKONCEPCYJNE</i> | | |
| Doustne: Etynyloestradiol+Norgestymat/ Efawirenz 0,035 mg+0,25 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę | Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (czynny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (czynny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak istotnych klinicznie interakcji. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane. | Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych należy stosować inne skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6) |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|--|---|
| <p>Wstrzyknięcie: Depo-medroksyprogesteronu octan (ang. DMPA)/Efawirenz (150 mg i.m. dawka pojedyncza DMPA)</p> | <p>W 3-miesięcznym badaniu interakcji leku nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych MPA między pacjentami otrzymującymi zawierającą efawirenz terapię przeciwretrowirusową i pacjentami nieotrzymującymi terapii przeciwretrowirusowej. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne. W obydwu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało niskie, co odpowiadało zahamowaniu owulacji.</p> | <p>Z powodu ograniczonej ilości dostępnych informacji, oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).</p> |
| <p>Implant: Etonogestrel/Efawirenz</p> | <p>Można spodziewać się zmniejszonego stężenia etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Po wprowadzeniu do sprzedaży sporadycznie zgłaszano przypadki braku działania antykoncepcyjnego etonogestrelu u pacjentów przyjmujących efawirenz.</p> | <p>Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).</p> |

| Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka) | Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm) | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
|---|---|--|
| LEKI IMMUNOSUPRESYJNE | | |
| Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)/Efawirenz | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie oczekuje się wpływu tych leków immunosupresyjnych na stężenie efawirenu. | Może być wymagane dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego. Przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia efawirenzem zalecane jest ściśle monitorowanie stężeń leku immunosupresyjnego przez co najmniej 2 tygodnie (do uzyskania stabilnych stężeń). |
| OPIOIDY | | |
| Metadon/Efawirenz (na stałym poziomie, 35-100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę) | Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu obejmującym pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki, zakażonych wirusem HIV, jednoczesne podawanie efawirenu z metadonem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu w osoczu oraz objawy odstawienia opioidów. W celu złagodzenia objawów odstawiennych zwiększono dawkę metadonu średnio o 22%. | Należy unikać jednoczesnego stosowania z efawirenzem ze względu na ryzyko wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc) (patrz punkt 4.3). |
| Buprenorfina/nalokson/Efawirenz | Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. | Pomimo zmniejszenia stężenia buprenorfiny, pacjenci nie wykazywali objawów odstawienia. Przy jednoczesnym podawaniu dostosowanie dawki buprenorfiny lub efawirenu może nie być konieczne. |

^a 90% przedziały ufności, chyba że wskazano inaczej.

^b 95% przedziały ufności.

Inne interakcje: efawirenz nie wiąże się z receptorami kanabinoidowymi. U niezakażonych i zakażonych wirusem HIV osób, przyjmujących efawirenz, odnotowano fałszywie dodatnie wyniki

testu na obecność kanabinoidów w moczu. W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie badania potwierdzającego, z zastosowaniem bardziej szczegółowej metody takiej jak chromatografia gazowa/spektrometria mas.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Metody zapobiegania ciąży stosowane przez mężczyzn i kobiety

Należy zawsze stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5). Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenz, zaleca się stosować odpowiednią antykoncepcję przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania efawirenz.

Ciąża

Efawirenz nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga takiego leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania efawirenz u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 5.3).

W sumie odnotowano siedem retrospektywnych zgłoszeń zmian odpowiadających wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo-oponową – wszystkie dotyczyły dzieci matek stosujących schematy leczenia zawierające efawirenz (wyłączając jakiegokolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenz) w pierwszym trymestrze ciąży. Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycyabinę i tenofowiru dizoproksyl. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a przyjmowaniem efawirenz i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej rozwijają się w okresie pierwszych 4 tygodni rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), ryzyko może dotyczyć kobiet przyjmujących efawirenz w pierwszym trymestrze ciąży.

Do lipca 2013 roku w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenz (matek leczonych przeciwretrowirusowo), a także u dzieci matek z grupy kontrolnej, które to matki nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń.

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów samic małp, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stwierdzono, że efawirenz jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenz na organizm noworodków/dzieci. Nie można wykluczyć, że istnieje ryzyko dla dziecka. Podczas leczenia efawirenzem należy przerwać karmienie piersią. Zalecane jest, aby kobiety zakażone wirusem HIV pod żadnym pozorem nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV na dziecko.

Płodność

Wpływ efawirenz na płodność u samców i samic szczurów oceniono tylko dla dawek, które osiągnęły stopień ekspozycji ustrojowej równoważny lub niższy od osiąganego u ludzi, którym podano efawirenz w zalecanych dawkach. W tych badaniach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu efawirenz na zdolność kojarzenia się czy płodność samców i samic szczurów (w dawkach do 100 mg/kg m.c. dwa razy na dobę), ani na parametry nasienia lub potomstwo leczonych samców

szczurów (w dawkach do 200 mg/kg m.c. dwa razy na dobę). Nie obserwowano osłabienia zdolności rozrodczych potomstwa samic szczurów, którym podawano efawirenz.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Efawirenz może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i (lub) senność. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów nie powinni wykonywać czynności związanych z potencjalnym ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Efawirenz badano u ponad 9000 pacjentów. W kontrolowanych badaniach klinicznych w podgrupie 1008 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z PIs i (lub) NRTIs, najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem leku, o co najmniej średnim nasileniu, występującymi u co najmniej 5 % pacjentów, były: wysypka (11,6 %), zawroty głowy (8,5 %), nudności (8,0 %), ból głowy (5,7 %) i zmęczenie (5,5 %). Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu, związanymi ze stosowaniem efawirenz są wysypka oraz objawy ze strony układu nerwowego. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle występują wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. U pacjentów leczonych efawirenzem zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy; działań niepożądanych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym ciężkiej depresji, zgonu samobójczego oraz zachowań podobnych do psychozy; a także napadów drgawkowych. Podawanie efawirenz z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Długotrwały profil bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających efawirenz oceniano w badaniu (006) z grupą kontrolną, w którym pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna (n = 412, mediana trwania 180 tygodni), efawirenz + indynawir (n = 415, mediana trwania 102 tygodnie) lub indynawir + zydowudyna + lamiwudyna (n = 401, mediana trwania 76 tygodni). Podczas długotrwałego zastosowania efawirenz w tym badaniu nie zarejestrowano żadnych nowych informacji w zakresie bezpieczeństwa.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

Poniżej wymieniono działania niepożądane o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, które (według oceny badaczy) mogły mieć związek ze stosowaniem leku, zgłaszane w próbach klinicznych dotyczących stosowania efawirenz w zalecanej dawce, w leczeniu skojarzonym (n = 1 108). Kursywą zaznaczono także działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem schematów leczenia przeciwtretowirusowego uwzględniających efawirenz. Częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| | |
|--|-----------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| niezbyt często | nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| często | hipertriglicydemia* |
| niezbyt często | hipercholesterolemia* |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia psychiczne | |
| często | niezwykłe sny, lęk, depresja, bezsenność* |
| niezbyt często | chwiejność emocjonalna, agresja, splątanie, euforia, omamy, mania, paranoja, <i>psychoza</i> [‡] , próba samobójcza, myśli samobójcze, katatonia* |
| rzadko | <i>urojenia</i> ^{‡‡} , <i>nervica</i> ^{‡‡} , <i>dokonane samobójstwo</i> ^{‡‡‡} |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| często | <i>mózdkowe zaburzenia koordynacji i równowagi</i> [‡] , zaburzenia uwagi (3,6%), zawroty głowy (8,5%), ból głowy (5,7%), senność (2,0%)* |
| niezbyt często | pobudzenie, niepamięć, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki, zaburzenia myślenia, <i>drzenie</i> [‡] |
| nieznana | <i>encefalopatia</i> |
| Zaburzenia oka | |
| niezbyt często | niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| niezbyt często | <i>szum w uszach</i> [‡] , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| niezbyt często | <i>uderzenia gorąca z zaczerwienieniem</i> [‡] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| często | ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty |
| niezbyt często | zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| często | zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)* |
| niezbyt często | ostre zapalenie wątroby |
| rzadko | <i>niewydolność wątroby</i> ^{‡‡‡} * |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| bardzo często | wysypka (11,6%)* |
| często | świąd |
| niezbyt często | rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona* |

| | |
|--|---|
| rzadko | <i>fotoalergiczne zapalenie skóry[‡]</i> |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| niezbyt często | ginekomastia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| często | zmęczenie |

^{*}, [‡], ^{**} Więcej szczegółów podano w punkcie *Opis wybranych działań niepożądanych*.

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje pochodzące z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

[‡] Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; jednak częstości występowania ustalono na podstawie danych z 16 badań klinicznych (n=3969).

^{**} Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, ale nie zostały zgłoszone jako zdarzenia związane z przyjmowaniem leku występujące u pacjentów leczonych efawirenzem w 16 badaniach klinicznych. Kategorię częstości „rzadko” zdefiniowano według wytycznych (wyd. 2, z września 2009 r.) dla Charakterystyki Produktu Leczniczego w oparciu o szacunkową górną granicę 95% przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, biorąc pod uwagę liczbę leczonych efawirenzem uczestników tych badań klinicznych (n=3969).

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka występowała u 26% pacjentów leczonych efawirenzem w dawce 600 mg oraz u 17% pacjentów z grupy kontrolnej. Uważa się, że wysypka była związana z leczeniem u 18% pacjentów otrzymujących efawirenz. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem wystąpiła ciężka wysypka, a 1,7% pacjentów przerwało terapię z powodu wysypki. Rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona występował w przybliżeniu u 0,1% pacjentów.

Wysypka ma zwykle postać łagodnych do umiarkowanych wykwitów plamkowo-grudkowych, które pojawiają się w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia stosowania efawirenu. U większości pacjentów wysypka ustępuje w ciągu miesiąca dalszego stosowania efawirenu. Jeśli efawirenz zostanie odstawiony z powodu wysypki, można go ponownie zastosować. Zaleca się, aby w razie ponownego rozpoczynania podawania efawirenu, zastosować odpowiednie leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy.

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenu u pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone. Zgłaszana częstość nawracającej wysypki po zamianie leczenia z newirapiny na efawirenz, głównie w oparciu o retrospektywne dane kohortowe z opublikowanych badań, wahała się w zakresie od 13 do 18%, czyli była porównywalna z częstością obserwowaną u pacjentów leczonych efawirenzem w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

Objawy zaburzeń psychicznych

U pacjentów przyjmujących efawirenz opisywano ciężkie zaburzenia psychiczne. W kontrolowanych badaniach, częstość występowania poszczególnych rodzajów ciężkich zaburzeń psychicznych wynosiła:

| | Grupa z efawirenzem (n=1008) | Grupa kontrolna (n=635) |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| - ciężka depresja | 1,6% | 0,6% |
| - myśli samobójcze | 0,6% | 0,3% |
| - nieskuteczne próby samobójcze | 0,4% | 0% |
| - agresywne zachowanie | 0,4% | 0,3% |
| - reakcje paranoidalne | 0,4% | 0,3% |

- reakcje maniakalne

0,1%

0%

Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie ryzyko tego typu ciężkich działań niepożądanych jest większe i dla każdego z podanych powyżej działań występuje z częstością w granicach od 0,3% dla reakcji maniakalnych do 2,0% dla ciężkiej depresji i myśli samobójczych. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano również zgony samobójcze, omamy, zachowania podobne do psychozy i katatonię.

Objawy ze strony układu nerwowego

W kontrolowanych badaniach klinicznych często występowały, między innymi, następujące działania niepożądane: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i nietypowe sny. Objawy ze strony układu nerwowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego występowały u 19% (ciężkie: 2,0%) tych pacjentów oraz u 9% (ciężkie: 1%) pacjentów z grupy kontrolnej. W badaniach klinicznych 2% pacjentów przyjmujących efawirenz przerwało jego stosowanie z powodu tego rodzaju objawów.

Objawy ze strony układu nerwowego zwykle pojawiają się w pierwszym lub drugim dniu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. W badaniu z udziałem niezakażonych ochotników reprezentatywny objaw ze strony układu nerwowego pojawiał się średnio w godzinę po przyjęciu dawki leku, a średni czas jego trwania wynosił 3 godziny. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej, gdy efawirenz podawany jest podczas posiłków, prawdopodobnie z powodu zwiększonych stężeń efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2). Podawanie leku przed snem poprawia tolerancję tych objawów i może być zalecane w pierwszych tygodniach leczenia oraz u pacjentów, którzy nadal odczuwają te objawy (patrz punkt 4.2). Zmniejszenie dawki lub podzielenie dawki dobowej nie dają korzyści.

Analiza danych długoterminowych wykazała, że powyżej 24. tygodnia leczenia częstość pojawiania się nowych przypadków objawów ze strony układu nerwowego u pacjentów leczonych efawirenzem była zasadniczo podobna do częstości w grupie kontrolnej.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ataksji oraz encefalopatii związane z wysokim stężeniem efawirenu, występujące miesiące lub lata po rozpoczęciu leczenia efawirenzem (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

W kilku zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu niewydolność wątroby (w tym przypadki stwierdzone u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano choroby wątroby, ani innych dających się zidentyfikować czynników ryzyka) charakteryzowała się gwałtownym przebiegiem, prowadząc w kilku przypadkach do przeszczepienia wątroby lub zgonu.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Enzymy wątrobowe: zwiększenie aktywności AspAT i AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających górną granicę normy (GGN) stwierdzono u 3 % spośród 1008 pacjentów, leczonych

efawirenzem w dawce 600 mg (5-8% po długotrwałym leczeniu w badaniu 006). Podobne zwiększenie aktywności obserwowano wśród pacjentów z grupy kontrolnej (5% po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności GGTP do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN stwierdzono u 4 % wszystkich pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg oraz u 1,5-2% pacjentów w grupach kontrolnych (7% pacjentów leczonych efawirenzem i 3% pacjentów z grupy kontrolnej po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności wyłącznie GGTP u pacjentów przyjmujących efawirenz może odzwierciedlać indukcję enzymatyczną. W długotrwałym badaniu (006), 1% pacjentów w każdym z ramion leczenia przerywało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby lub dróg żółciowych.

Amylaza: w badaniach klinicznych, w podgrupie 1008 pacjentów, bezobjawowe podwyższenie aktywności amylazy w surowicy 1,5 razy powyżej najwyższej dopuszczalnej granicy wystąpiło u 10 % pacjentów leczonych efawirenzem i u 6 % pacjentów w grupie kontrolnej. Nieznane jest kliniczne znaczenie bezobjawowego podwyższenia aktywności amylazy w surowicy.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane były na ogół podobne jak u osób dorosłych. U dzieci wysypka występowała częściej (w badaniu klinicznym z udziałem 57 dzieci, które przyjmowały efawirenz w okresie 48 tygodni, wysypka wystąpiła u 46 % pacjentów) i w większym nasileniu (ciężką wysypkę zgłoszono u 5,3 % dzieci). U dzieci należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych przed rozpoczęciem stosowania efawirenu. Wprawdzie trudno jest zgłaszać działania niepożądane ze strony układu nerwowego u dzieci, jednak wydaje się, że występują one rzadziej w tej grupie wiekowej i są na ogół łagodne. W badaniu z udziałem 57 dzieci u 3,5 % pacjentów wystąpiły działania niepożądane ze strony układu nerwowego o umiarkowanym nasileniu, głównie zawroty głowy. U żadnego dziecka nie wystąpiły ciężkie objawy i nie było konieczności przerwania stosowania leku z powodu objawów ze strony układu nerwowego.

Inne szczególne populacje pacjentów

Enzymy wątrobowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Według danych pochodzących z długotrwałego badania 006, u 137 pacjentów leczonych zgodnie ze schematem leczenia efawirenzem (mediana trwania leczenia, 68 tygodni) i u 84 pacjentów z kontrolnym schematem leczenia (mediana trwania, 56 tygodni) badania przesiewowe wykazały dodatni wynik serologicznego testu na wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (dodatni wskaźnik obecności antygeny powierzchniowego) i (lub) C (dodatni wynik testu na obecność przeciwciał WZW typu C). Wśród współzakażonych pacjentów w badaniu 006, zwiększenie aktywności AspAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło u 13% pacjentów leczonych efawirenzem i u 7% w grupach kontrolnych, a zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło odpowiednio u 20% i 7% pacjentów. Wśród pacjentów współzakażonych, 3% pacjentów leczonych efawirenzem i 2% pacjentów w ramieniu grup kontrolnych przerwało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

U niektórych pacjentów, którzy przyjęli przypadkowo dwa razy w ciągu doby 600 mg leku, występowało zwiększone nasilenie objawów ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły mimowolne skurcze mięśniowe.

W razie przedawkowania efawirenu należy zastosować leczenie ogólnie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Można podać węgiel aktywny w celu usunięcia niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum przeciwko efawirenowi. Ze względu na to, że efawirenz jest silnie wiązany z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiała znaczące usuwanie leku z krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05A G03

Mechanizm działania

Efawirenz jest lekiem z grupy NNRTI wirusa HIV-1. Efawirenz jest niekompetycyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (RT – reverse transcriptase) wirusa HIV-1 i nie powoduje znaczącego hamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-2, ani komórkowych polimeraz DNA (α , β , γ lub δ).

Elektrofizjologia serca

Wpływ stosowania efawirenu na odstęp QTc oceniano w badaniu klinicznym odstępu QT prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą lek referencyjny i grupą kontrolną otrzymującą placebo, o ustalonej pojedynczej, trójkresowej sekwencji leczenia, z podaniem trzykrotnym w układzie naprzemiennym. Badano grupę 58 zdrowych uczestników z uwzględnieniem obecności polimorfizmu genu CYP2B6. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) efawirenu u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni było 2,25-krotnie większe od średniego C_{max} u uczestników z genotypem CYP2B6 *1/*1. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem efawirenu a wydłużeniem odstępu QTc. Na podstawie korelacji pomiędzy stężeniem a odstępem QTc, średnie wydłużenie odstępu QTc w górnej granicy 90% przedziału ufności wynosi 8,7 ms oraz 11,3 ms u uczestników z genotypem CYP2B6*6/*6 po podawaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwwirusowe

W hodowlach komórek limfoblastoidalnych, komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (KJKO) i makrofagów/monocytów stężenie leku konieczne do zahamowania wzrostu 90 do 95% dzikich lub opornych na zydowudynę szczepów laboratoryjnych oraz izolatów klinicznych wynosiło w warunkach *in vitro* od 0,46 do 6,8 nM.

Oporność na lek

Skuteczność działania efawirenu w hodowli komórkowej przeciw odmianom wirusów, u których w odwrotnej transkryptazie podstawione zostały aminokwasy w pozycjach 48, 108, 179, 181 lub 236 lub odmianom wirusów z podstawieniami aminokwasowymi w proteazie, była podobna do stwierdzanej w odniesieniu do dzikich szczepów wirusa. Pojedyncze podstawienia, które prowadziły do największej oporności na efawirenz w hodowli komórkowej, odpowiadają zmianie leucyny na izoleucynę w pozycji 100 (L100I, zwiększenie oporności od 17 do 22 razy) oraz lizyny na asparaginę

w pozycji 103 (K103N, zwiększenie oporności od 18 do 33 razy). Ponad stukrotne zmniejszenie wrażliwości stwierdzono w odniesieniu do odmian HIV z ekspresją K103N w połączeniu z innymi podstawieniami aminokwasów w odwrotnej transkryptazie.

K103N było najczęściej stwierdzanym podstawieniem w odwrotnej transkryptazie w szczepach wirusów uzyskanych od pacjentów, u których wystąpiło znaczące zwiększenie liczby wirusów w badaniach klinicznych z zastosowaniem efawirenu w skojarzeniu z indynawirem lub zydowudyną + lamiwudyną. Mutacje takie obserwowano u 90 % pacjentów leczonych efawirenem bez powodzenia. Stwierdzono także podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 i 225 odwrotnej transkryptazy, jednak występowały one rzadziej i często jedynie w połączeniu z K103N. Ten wzór podstawienia aminokwasów w odwrotnej transkryptazie związany z opornością na efawirenz był niezależny od stosowania innych leków przeciwwirusowych w skojarzeniu z efawirenem.

Oporność krzyżowa

Profile oporności krzyżowej na efawirenz, newirapinę i delawirdynę w hodowli komórkowej wykazały, że podstawienie K103N powoduje utratę wrażliwości na wszystkie trzy leki z grupy NNRTIs. Dwa z trzech zbadanych izolatów klinicznych, opornych na delawirdynę, wykazały oporność krzyżową na efawirenz i zawierały podstawienie K103N. Trzeci izolat, w którym stwierdzono podstawienie w pozycji 236 odwrotnej transkryptazy, nie wykazywał oporności krzyżowej na efawirenz.

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych efawirenu, u których leczenie było nieskuteczne (następowało zwiększenie liczby wirusów we krwi), zbadano izolaty wirusa pod względem wrażliwości na NNRTIs. Trzyście wyizolowanych uprzednio szczepów, scharakteryzowanych jako odporne na efawirenz, było również opornych na newirapinę i delawirdynę. W przypadku pięciu z tych szczepów, opornych na NNRTIs, stwierdzono występowanie podstawienia K103N lub podstawienia waliny przez izoleucynę w pozycji 108 (V108I) odwrotnej transkryptazy. Trzy szczepy uzyskane od pacjentów leczonych nieskutecznie efawirenem, pozostały wrażliwe na efawirenz w hodowli komórkowej, a także były wrażliwe na newirapinę i delawirdynę.

Możliwość powstawania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenem a lekami z grupy PIs jest mała, ponieważ dotyczy to różnych enzymów docelowych. Możliwość powstania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała ze względu na to, że występują różne miejsca wiązania na enzymie docelowym oraz różne mechanizmy działania.

Skuteczność kliniczna

Efawirenz nie był badany w badaniach kontrolowanych u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. z liczbą CD4 <50 komórek/mm³, ani u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy PI lub NNRTI. Doświadczenie kliniczne w badaniach kontrolowanych, dotyczących leczenia złożonego z zastosowaniem didanozyny lub zalcytabiny jest ograniczone.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (006 i ACTG364), trwających około roku, stosowano efawirenz w skojarzeniu z lekami z klasy NRTIs i (lub) z PIs. Wykazano zmniejszenie liczby wirusów we krwi (viral load) poniżej granicy oceny ilościowej oraz zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV, którzy dotychczas nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych oraz u tych pacjentów, którzy przyjmowali poprzednio nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Badanie 020 wykazało podobną aktywność u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy przez ponad 24 tygodnie. W badaniach tych podawano efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę; jeśli indynawir stosowano w skojarzeniu z efawirenem, jego dawka wynosiła 1000 mg co 8 godzin, jeśli był stosowany bez efawirenu, podawano go w dawce 800 mg co 8 godzin. Dawka nelfinawiru wynosiła 750 mg trzy razy na dobę. W każdym z tych badań stosowano standardowe dawki nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy co 12 godzin.

Badanie kliniczne 006, z randomizacją, na zasadzie próby otwartej, porównywało leczenie skojarzone efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna u 1226 pacjentów, którzy wymagali leczenia kombinacją efawirenz-, lamiwudyna- lub inhibitorami proteazy oraz pacjentów, którzy podczas wejścia do badania nie byli leczeni kombinacją efawirenz-, lamiwudyna-, NNRTI- lub inhibitorami proteazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 341 komórek/mm³, a średni poziom początkowej wartości HIV-RNA wynosił 60250 kopii/ml. Dane dotyczące skuteczności w badaniu 006 u wybranej grupy 614 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania przynajmniej na okres 48 tygodni, zawarte zostały w Tabeli 3. W analizie częstości odpowiedzi na terapię (według schematu „pacjenci, którzy nie ukończyli badania = niepowodzenie” [NC = F]) założono, że u pacjentów, którzy - niezależnie od powodu - zakończyli badanie wcześniej lub u których, pominięto oznaczenie HIV RNA, a poprzednie bądź następne oznaczenie było powyżej limitu detekcji, stężenie HIV RNA wynosiło w pominiętym oznaczeniu ponad 50 lub ponad 400 kopii HIV RNA/ml.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 006

| Schemat leczenia ^d | n | Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F ^a) Poziom HIV-RNA w osoczu | | Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej komórki/mm ³ (S.E.M. ^c) |
|-------------------------------|-----|---|---|---|
| | | < 400 kopii /ml (95 % C.I. ^b) | < 50 kopii /ml (95 % C.I. ^b) | |
| | | 48 tygodni | 48 tygodni | 48 tygodni |
| EFV + ZDV + 3TC | 202 | 67 % (60 %, 73 %) | 62 % (55%, 69%) | 187 (11,8) |
| EFV + IDV | 206 | 54 % (47 %, 61 %) | 48 % (41 %, 55 %) | 177 (11,3) |
| IDV + ZDV + 3TC | 206 | 45 % (38 %, 52 %) | 40 % (34 %, 47 %) | 153 (12,3) |

^a NC = F, nieukończony = niepowodzenie;

^b C.I., przedział ufności.

^c S.E.M., błąd standardowy średniej

^d EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir.

Wyniki badania oceniającego działanie długotrwałe po 168 tygodniach (160 pacjentów ukończyło badanie na leczeniu EFV + IDV, 196 pacjentów na leczeniu skojarzonym EFV + ZDV + 3TC i 127 pacjentów na skojarzeniu IDV + ZDV + 3TC) sugerują, że skuteczność leczenia utrzymuje się w czasie, na co wskazuje odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml, HIV RNA <50 kopii/ml oraz zmiana liczby limfocytów CD4 w stosunku do liczby wyjściowej.

Wyniki dotyczące skuteczności terapii pochodzące z badania ACTG 364 oraz z badania 020, zawarte są w Tabeli 4. Do badania ACTG 364 włączono 196 pacjentów, którzy leczeni byli nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nie otrzymywali ani inhibitorów proteazy (PIs), ani nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Do badania 020 włączono 327 pacjentów, którzy byli leczeni NRTI i nie otrzymywali ani PIs, ani NNRTIs. Odpowiedź na leczenie była najwyższa u pacjentów, u których zmieniono leki nukleozydowe.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach ACTG 364 oraz 020

| Numer badania/ zastosowany schemat leczenia ^b | n | % | Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F ^a) poziom HIV-RNA w osoczu | | | Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej | |
|--|-----|----|--|-----|----------------|--|------------------------|
| | | | (95 % C.I. ^c) | % | (95 % C.I.) | komórek/mm ³ | (S.E.M. ^d) |
| badanie ACTG364 | | | < 500 | | | < 50 | |
| 48 tygodni | | | kopii/ml | | | kopii/ml | |
| EFV + NFV + NRTIs | 65 | 70 | (59, 82) | --- | --- | 107 | (17,9) |
| EFV + NRTIs | 65 | 58 | (46, 70) | --- | --- | 114 | (21,0) |
| NF + NRTIs | 66 | 30 | (19, 42) | --- | --- | 94 | (13,6) |
| badanie 020 | | | < 400 | | | < 50 | |
| 24 tygodnie | | | kopii/ml | | | kopii/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) |

^a NC = F, nieukończzone = niepowodzenie.

^b EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir; NRTI, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; NFV, nelfinawir.

^c C.I., przedział ufności odsetka odpowiedzi pacjentów.

^d S.E.M., błąd standardowy średniej.

---, nie wykonano.

Dzieci i młodzież: w trwającym nadal badaniu ACTG 382 uczestniczy 57 dzieci i nastolatków (w wieku od 3 do 16 lat), którzy otrzymywali uprzednio nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Celem badania jest określenie farmakokinetyki, działania przeciwwirusowego i bezpieczeństwa stosowania efawirenu w skojarzeniu z nelfinawirem (20 - 30 mg/kg mc. 3 razy na dobę) oraz z co najmniej jednym nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy. Dawka początkowa efawirenu była odpowiednikiem dawki dorosłych 600 mg raz na dobę (dostosowana do wymiarów ciała wyliczonych w oparciu o masę pacjenta). Liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, oceniona na podstawie odsetka pacjentów z poziomem HIV RNA w osoczu <400 kopii/ml po 48 tygodniach wyniosła 60% (95%, C.I. 47, 72) oraz 53% (C.I. 40, 66) na podstawie odsetka pacjentów z poziomem HIV-RNA w osoczu <50 kopii/ml. Średnia liczba CD4 wzrosła o $63 \pm 34,5$ komórek/mm³ w stosunku do wartości wyjściowej. Czas trwania odpowiedzi był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie efawirenu w osoczu u niezakażonych ochotników wynosiło 1,6 - 9,1 μ M i występowało po 5 godzinach po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku od 100 mg do 1600 mg. Zależne od dawki zwiększenie C_{max} i AUC stwierdzono po dawkach do 1600 mg; zwiększenie tych parametrów nie było proporcjonalne, co wskazuje na to, że po większych dawkach występuje zmniejszone wchłanianie. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (3 - 5 godzin) nie zmieniał się po podawaniu wielu dawek, a stężenie stacjonarne w osoczu występowało po 6-7 dobach.

U pacjentów zakażonych HIV, po osiągnięciu stanu stacjonarnego, średnie wartości C_{max} , C_{min} i AUC wykazywały liniową zależność po dawkach dobowych 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, średnie wartości w stanie stacjonarnym wynosiły: $C_{max} - 12,9 \pm 3,7 \mu$ M (29 %) [średnia \pm S.D.(% C.V)], $C_{min} - 5,6 \pm 3,2 \mu$ M (57 %) oraz AUC - $184 \pm 73 \mu$ M \times h (40 %).

Wpływ pokarmu

U niezakażonych ochotników wartości AUC i C_{max} , dla pojedynczej dawki 600 mg efawirenu w tabletkach powlekanych, były zwiększone odpowiednio o 28 % (90 % CI: 22 – 33 %) i 79 % (90 % CI: 58 – 102 %), jeśli dawka podana była z posiłkiem bogatotłuszczowym, względnie gdy podana była na czczo (patrz punkt 4.4).

Dystrybucja

Efawirenz w znacznym stopniu (około 99,5 - 99,75 %) wiąże się z białkami ludzkiego osocza, głównie albuminami. U pacjentów zakażonych HIV-1 (n = 9), którzy co najmniej przez miesiąc otrzymywali efawirenz w dawce od 200 do 600 mg raz na dobę, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło od 0,26 do 1,19 % (średnio 0,69 %) stężenia leku w osoczu, czyli około 3-krotnie więcej niż wynosi podobny odsetek obliczony dla niezwiązanej z białkami osocza (wolnej) frakcji efawirenu.

Metabolizm

W badaniach prowadzonych u ludzi oraz *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że efawirenz jest głównie metabolizowany przez układ cytochromu P450 do hydroksylowanych metabolitów, które następnie ulegają glukuronizacji. Metabolity są zasadniczo nieczynne wobec HIV-1. Badania *in vitro* wskazują na to, że głównymi izoenzymami odpowiedzialnymi za metabolizm efawirenu są CYP3A4 oraz CYP2B6 i że efawirenz hamował izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował aktywności enzymu CYP2E1, natomiast hamował izoenzymy CYP2D6 oraz CYP1A2, lecz jedynie w stężeniach znacznie większych niż występujące w warunkach klinicznych.

Stężenie efawirenu w osoczu może zwiększyć się u pacjentów z homozygotycznym wariantem genetycznym G516T izoenzymu CYP2B6. Nie są znane znaczenia kliniczne takich połączeń; niemniej jednak nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia częstości i ciężkości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenu.

Wykazano, że efawirenz pobudza enzymy CYP3A4 oraz CYP2B6, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu, który może być istotny klinicznie u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników po wielokrotnym podaniu dawek 200-400 mg na dobę przez 10 dni stwierdzono mniejszy niż się spodziewano stopień kumulacji leku (mniejszy o 22-42 %) oraz krótszy końcowy okres półtrwania, w porównaniu do uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki (patrz poniżej). Wykazano, że efawirenz pobudza również enzym UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) jest zmniejszone w obecności efawirenu (patrz punkt 4.5, Tabela 2).

Chociaż dane z badań *in vitro* sugerują, że efawirenz hamuje CYP2C9 oraz CYP2C19, uzyskano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu jak i zmniejszeniu ekspozycji na substraty tych enzymów, gdy stosowano je *in vivo* jednocześnie z efawirenzem. Nie wiadomo, jaki jest wypadkowy efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów.

Eliminacja

Efawirenz wykazuje stosunkowo długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu wielu dawek. Około 14 - 34 % dawki efawirenu znakowanego izotopem promieniotwórczym było wykrywane w moczu, a poniżej 1 % dawki było wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu dotyczącym podania dawki jednorazowej, okres półtrwania był dwukrotnie dłuższy u jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), co wskazuje na możliwość kumulacji w znacznie większym stopniu. W badaniu z zastosowaniem leku w dawkach wielokrotnych nie wykazano istotnego wpływu na farmakokinetykę efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) w porównaniu z grupą

kontrolną. Liczba danych była niewystarczająca do ustalenia, czy umiarkowanie ciężkie lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh) mają wpływ na farmakokinetykę efawirenu.

Wpływ płci, rasy, wieku

Chociaż ograniczone dane wskazują na to, że kobiety, jak również Azjaci i mieszkańcy wysp Pacyfiku, mogą być bardziej narażeni na działanie efawirenu, nie wydaje się, aby gorzej tolerowali terapię efawirem. Nie zbadano farmakokinetyki leku u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

U 49 pacjentów pediatrycznych, którym podawano dawkę równoważną dawce 600 mg efawirenu (dawkę ustalono obliczając wielkość ciała na podstawie masy), wartości w stanie stacjonarnym wyniosły: C_{max} 14,1 μM , C_{min} 5,6 μM oraz $\text{AUC } 216 \mu\text{M} \times \text{h}$. Farmakokinetyka efawirenu u dzieci i młodzieży była podobna jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowych badaniach genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogenego efawirenu.

Efawirenz powodował resorpcję płodów u szczurów. Wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 20 płodów lub noworodków makaków jawajskich, którym podawano efawirenz w dawkach osiagających w osoczu podobne stężenie, jak u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka (anophthalmia) z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikrooftalmię u innego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików, leczonych efawirem.

Przerost dróg żółciowych zaobserwowano u makaków jawajskich, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce powodującej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych ulegał regresji po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, które otrzymywały efawirenz przez ≥ 1 rok w dawkach powodujących, że osoczowe wartości AUC były od 4 do 13 razy większe w porównaniu z wartościami AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badania właściwości rakotwórczych wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u samców. Mechanizm powstawania nowotworów i możliwość odniesienia tych wyników do ludzi nie są znane.

W badaniach określających rakotwórczość u samców myszy oraz samic i samców szczurów uzyskano wyniki negatywne. Chociaż możliwości rakotwórczego działania u ludzi nie są znane, wyniki tych badań wskazują, że korzyści ze stosowania efawirenu przeważają nad potencjalnym ryzykiem rakotwórczości dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki: sól sodowa kroskarmelozy, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172),
wosk Carnauba

STOCRIN 50 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki: sól sodowa kroskarmelozy, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan,
hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172),
wosk Carnauba

STOCRIN 200 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki: sól sodowa kroskarmelozy, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan
hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172),
wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Dla butelek: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi.

STOCRIN 50 mg tabletki powlekane

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi.

STOCRIN 200 mg tabletki powlekane

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 90 tabletkami powlekanymi.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/008

EU/1/99/111/010

EU/1/99/111/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

STOCRIN 30 mg/ml roztwór doustny
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera: 30 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera kwas benzoesowy (E210) i alkohol benzyłowy (E1519).
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny 180 ml
Strzykawka doustna z łącznikiem w szyjce butelki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Roztwór doustny należy zużyć w ciągu jednego miesiąca po pierwszym otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STOCRIN 30 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA DLA OPAKOWANIA BUTELKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 30 mg/ml roztwór doustny
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera: 30 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera kwas benzoesowy (E210) i alkohol benzyłowy (E1519).
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny 180 ml
Strzykawka doustna z łącznikiem w szyjce butelki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Roztwór doustny należy zużyć w ciągu jednego miesiąca po pierwszym otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera: 600 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STOCRIN 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera: 600 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/008

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 50 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera: 50 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STOCRIN 50 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 50 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera: 50 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/010

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 200 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera: 200 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

STOCRIN 200 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STOCRIN 200 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera: 200 mg efawirenz

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/111/011

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Stocrin 30 mg/ml roztwór doustny efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin
3. Jak przyjmować lek Stocrin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stocrin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje

Lek Stocrin, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwtretowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwtretowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 roku życia.

Stocrin stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin

Kiedy nie przyjmować leku Stocrin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.
- **jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstoci akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca.**
- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez.

- **jeśli pacjent przyjmuje obecnie którykolwiek z następujących leków (patrz także „Lek Stocrin a inne leki”):**
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
 - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
 - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klasterycznych bólów głowy)
 - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
 - **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
 - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
 - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
 - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
 - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
 - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
 - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opiatów)
 - **elbaswir/grazoprewir**

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Przyjmowanie tych leków podczas leczenia lekiem Stocrin może wywołać ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane lub spowodować, że lek Stocrin nie będzie działał prawidłowo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stocrin należy omówić to z lekarzem.

- **Stocrin musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem Stocrin dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.
- **Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV** podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Trzeba przedsięwziąć środki ostrożności, aby nie zakażać innych ludzi w wyniku kontaktu seksualnego lub transfuzji krwi. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.
- Podczas terapii lekiem Stocrin należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy poinformować lekarza:**
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4., *Możliwe działania niepożądane*);
 - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjenta przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Stocrin. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C

oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwtretowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek. **W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku Stocrin** (patrz punkt 2., *Kiedy nie stosować leku Stocrin*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**
- **Po rozpoczęciu przyjmowania leku Stocrin, należy zwracać uwagę na:**
 - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;
 - **objawy splątania, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby).** Te działania niepożądane mogą pojawić się miesiące lub lata po rozpoczęciu terapii lekiem Stocrin. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z tych objawów, należy powiadomić o tym lekarza;
 - **jakiegokolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiegokolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku Stocrin i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku Stocrin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;
 - **jakiegokolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia;
 - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które

zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Stocrin u dzieci poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 13 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Stocrin a inne leki

Nie wolno przyjmować leku Stocrin z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie przyjmować leku Stocrin”, na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stocrin może wchodzić w interakcje z innymi lekami, w tym preparatami ziołowymi, np. wyciągami z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*). W rezultacie stężenia leku Stocrin lub innych leków we krwi pacjenta mogą się zmienić. Może to zahamować właściwe działanie leku lub spowodować nasilenie działań niepożądanych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić dostosowanie dawki lub zmierzenie stężenia leków we krwi. **Ważne, aby poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
 - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
 - marawirok;
 - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycyabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku Stocrin nie należy stosować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, glekaprewir/pibrentaswir i sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS zakażenia *Mycobacterium avium complex*:** klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
 - worykonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku Stocrin we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
 - itrakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
 - pozakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
 - artemeter/lumefantryna: Stocrin może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
 - atowakwon/proguanil: Stocrin może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Stocrin może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we

krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku Stocrin. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. Stocrin może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.
- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.
- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.
- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzucaniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku Stocrin, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku Stocrin lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.
- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz: Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek Stocrin może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek Stocrin podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem Stocrin.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.
- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*)** (preparat ziołowy).
- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
 - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca**, takie jak flekainid lub metoprolol.
 - **Leki stosowane w leczeniu depresji**, takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
 - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Stocrin i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stocrin lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Stocrin mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (na przykład prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi, w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (na przykład implanty, wstrzyknięcia). Efavirenz może pozostawać we krwi przez pewien czas po

zaprzestaniu stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Stocrin.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o ciąży lub planowanej ciąży. Kobieta będąca w ciąży może przyjmować lek Stocrin tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to konieczne. Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym w okresie ciąży podawano efawirenz lub lek złożony zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir. Jeśli pacjentka w okresie ciąży przyjmowała lek Stocrin lub tabletkę złożoną zawierającą efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w ramach obserwacji rozwoju dziecka.

Kobieta stosująca Stocrin **nie powinna karmić piersią.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Stocrin zawiera efawirenz i może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i sennosć.

Jeśli lek wywołuje te objawy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Stocrin 30 mg/ml roztwór doustny zawiera kwas benzoesowy

Lek zawiera 1 mg kwasu benzoesowego (E210) na ml.

Stocrin 30 mg/ml roztwór doustny zawiera alkohol benzyłowy

Lek zawiera do 0,816 mg alkoholu benzyłowego (E1519) na ml.

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Stocrin

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Właściwą dawkę powinien ustalić i zalecić lekarz.

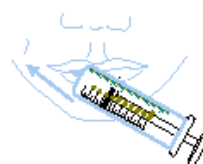
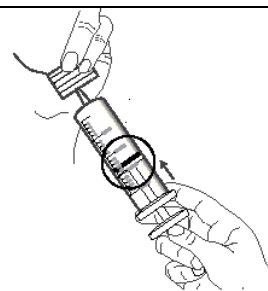
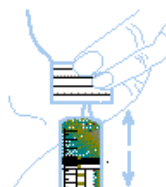
- Dawka dla dorosłych wynosi 24 ml raz na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje także inne leki, może być konieczne zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku Stocrin (patrz Lek Stocrin a inne leki).
- Lek Stocrin roztwór doustny można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dawka leku Stocrin w postaci roztworu doustnego jest inna niż w postaci tabletek powlekanych.

- Lek Stocrin należy przyjmować codziennie.
- Lek Stocrin nigdy nie powinien być jedynym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Lek Stocrin należy zawsze stosować w połączeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV.

Dawka leku Stocrin w postaci roztworu doustnego musi być odmierzona przy użyciu strzykawki do podawania doustnego dołączonej do opakowania.

- Podczas pierwszego użycia należy umieścić łącznik w szyjce butelki. Aby tego dokonać, należy zdjąć nakrętkę uniemożliwiającą otwarcie butelki przez dzieci i zerwać folię zabezpieczającą. Łącznik, który jest już dopasowany do końcówki strzykawki, należy umieścić w szyjce butelki i stanowczo wcisnąć do dołu.
- Następnie należy oddzielić strzykawkę od łącznika. Powinien on ściśle przylegać do szyjki butelki, umożliwiając założenie nakrętki bez zdejmowania łącznika.
- Trzymając butelkę pionowo należy umieścić końcówkę strzykawki w łączniku.
- Następnie butelkę z włożoną uprzednio strzykawką należy odwrócić dnem do góry. Trzymając butelkę i strzykawkę mocno w jednej ręce, drugą ręką należy lekko odciągnąć tłok strzykawki do wskazanego na strzykawce miejsca oznaczającego zalecaną dawkę. Jeśli w strzykawce pojawią się pęcherzyki powietrza, należy popchnąć tłok powoli do przodu (trzymając butelkę ciągle dnem do góry), a następnie znowu odciągnąć w dół. Należy powtarzać te czynności do momentu pozbycia się pęcherzyków powietrza ze strzykawki.
- Aby odmierzyć dawkę dokładnie, należy, trzymając butelkę ciągle dnem do góry, popchnąć wolno tłok do góry, aż jego koniec (czarny krążek) zatrzyma się na kresce oznaczającej zalecaną dawkę. Teraz należy odwrócić butelkę i odłączyć strzykawkę. Następnie należy oczyścić łącznik i zakręcić nakrętkę butelki.
- Przed przyjęciem dawki leku w postaci roztworu doustnego należy zająć pozycję siedzącą lub stojącą. Należy włożyć czubek strzykawki do ust, skierowując go w stronę policzka, a następnie pchać powoli tłok, tak aby umożliwić połykanie płynu. Szybkie wypchnięcie płynu do ust może spowodować zadławienie.



Po użyciu strzykawki należy ją zanurzyć w ciepłej wodzie z dodatkiem mydła przynajmniej na minutę. Należy wciągnąć wodę do strzykawki, aż do całkowitego napełnienia, a następnie wypchnąć ją. Powtórzyć tę czynność co najmniej 3 razy. Następnie należy wyjąć tłok ze strzykawki i obie części dobrze wypłukać pod ciepłą bieżącą wodą. Jeżeli części strzykawki nie są czyste, należy powtórnie je umyć, a następnie całkowicie wysuszyć przed ponownym użyciem. Nie należy wkładać strzykawki do zmywarki do naczyń.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Dawka dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 24 ml raz na dobę.
- Dawka dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg jest obliczana na podstawie masy ciała i podawana raz na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

| Masa ciała (kg) | Stocrin roztwór doustny (30 mg/ml) | |
|--------------------|------------------------------------|-------------------|
| | Dawka (ml) | |
| | Od 3 do < 5 lat | 5 lat lub powyżej |
| 13 do < 15 | 12 | 9 |
| 15 do < 20 | 13 | 10 |
| 20 do < 25 | 15 | 12 |
| 25 do < 32,5 | 17 | 15 |
| 32,5 do < 40 | - | 17 |
| ≥ 40 | - | 24 |

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Stocrin

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku Stocrin pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

Pominięcie przyjęcia leku Stocrin

Należy starać się zażywać lek regularnie. **W razie nieprzyjęcia leku** o zwykłej porze następną dawkę należy zażyć jak najszybciej, jednak nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie potrzeby należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pomoc w zaplanowaniu najlepszej pory do przyjmowania leku.

Przerwanie przyjmowania leku Stocrin

Kiedy zapas leku Stocrin się kończy, należy zwrócić się do lekarza o przepisanie nowej porcji leku. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować ponowne namnożenie się wirusów, jeszcze trudniejszych do zwalczania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze możliwe jest określenie, czy niektóre z działań niepożądanych spowodowane są przez lek Stocrin czy przez inne leki stosowane przez pacjenta w tym samym czasie, czy też przez samo zakażenie HIV.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Najbardziej istotnymi objawami niepożądanymi, zgłaszanymi w związku ze stosowaniem leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV, są wysypka i objawy ze strony układu nerwowego.

W razie wystąpienia wysypki należy skonsultować się z lekarzem, gdyż niekiedy może mieć ona ciężki przebieg. Jednak najczęściej wysypka ustępuje bez konieczności jakichkolwiek zmian w podawaniu leku Stocrin. Wysypka częściej występowała u dzieci, niż u dorosłych leczonych lekiem Stocrin.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego występują zwykle na początku leczenia, jednak najczęściej ustępują w ciągu pierwszych kilku tygodni. W jednym badaniu objawy niepożądane ze strony układu nerwowego często występowały w pierwszych 1-3 godzinach po przyjęciu dawki. Jeśli objawy wystąpią, lekarz może zalecić przyjmowanie leku Stocrin przed snem. U niektórych pacjentów występują poważniejsze objawy dotyczące nastroju lub jasności myślenia. Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Wymienione objawy niepożądane występują częściej u tych pacjentów, którzy wcześniej cierpieli na choroby psychiczne. Ponadto, niektóre objawy ze strony układu nerwowego (np. splątanie, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby)) mogą pojawić się po miesiącach lub latach od rozpoczęcia terapii lekiem Stocrin. Pacjent zawsze powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią takie objawy lub inne działania niepożądane podczas stosowania leku Stocrin.

Biegunka występowała u dzieci, które przyjmowały Stocrin w postaci roztworu doustnego i nelfinawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- wysypka skórna

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)

- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłąd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie

- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem
- Badania laboratoryjne mogą wykazać:*
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Stocrin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zawartość butelki z lekiem Stocrin roztwór doustny należy zużyć w ciągu jednego miesiąca po pierwszym otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stocrin

- Każdy ml leku Stocrin roztwór doustny zawiera 30 mg efawirenu (substancja czynna).
- Pozostałe składniki to: triglicerydy o średniej długości łańcucha, kwas benzoesowy (E210) i aromat truskawkowo-miętowy [zawierający alkohol benzyłowy (E1519) i glikol propylenowy (E1520)].

Jak wygląda lek Stocrin i co zawiera opakowanie

Stocrin 30 mg/ml roztwór doustny pakowany jest w butelki po 180 ml. Do opakowania dołączona jest strzykawka doustna z łącznikiem do szyjki butelki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Stocrin 600 mg tabletki powlekane efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin
3. Jak przyjmować lek Stocrin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stocrin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje

Lek Stocrin, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwtretowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwtretowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 roku życia.

Stocrin stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin

Kiedy nie przyjmować leku Stocrin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.
- **jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstoci akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca.**
- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez.

- **jeśli pacjent przyjmuje obecnie którykolwiek z następujących leków (patrz także „Lek Stocrin a inne leki”):**
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
 - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
 - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klastrowych bólów głowy)
 - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
 - **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
 - **ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)** (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
 - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
 - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
 - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
 - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
 - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opiatów)
 - **elbaswir/grazoprewir**

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Przyjmowanie tych leków podczas leczenia lekiem Stocrin może wywołać ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane lub spowodować, że lek Stocrin nie będzie działał prawidłowo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stocrin należy omówić to z lekarzem.

- **Stocrin musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem Stocrin dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.
- **Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV** podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Trzeba przedsięwziąć środki ostrożności, aby nie zakażać innych ludzi w wyniku kontaktu seksualnego lub transfuzji krwi. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.
- Podczas terapii lekiem Stocrin należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy poinformować lekarza:**
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja, albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4., *Możliwe działania niepożądane*);
 - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Stocrin. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C

oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek. **W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku Stocrin** (patrz punkt 2., *Kiedy nie przyjmować leku Stocrin*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**
- **Po rozpoczęciu przyjmowania leku Stocrin, należy zwracać uwagę na:**
 - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;
 - **objawy splątania, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby).** Te działania niepożądane mogą pojawić się miesiące lub lata po rozpoczęciu terapii lekiem Stocrin. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z tych objawów, należy powiadomić o tym lekarza;
 - **jakiegokolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiegokolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku Stocrin i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku Stocrin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;
 - **jakiegokolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia;
 - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które

zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Stocrin u dzieci poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 13 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Stocrin a inne leki

Nie wolno przyjmować leku Stocrin z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie przyjmować leku Stocrin”, na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stocrin może wchodzić w interakcje z innymi lekami, w tym preparatami ziołowymi, np. wyciągami z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*). W rezultacie stężenia leku Stocrin lub innych leków we krwi pacjenta mogą się zmienić. Może to zahamować właściwe działanie leku lub spowodować nasilenie działań niepożądanych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić dostosowanie dawki lub zmierzenie stężenia leków we krwi. **Ważne, aby poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
 - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
 - marawirok;
 - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycyabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku Stocrin nie należy przyjmować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, glekaprewir/pibrentaswir i sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS zakażenia *Mycobacterium avium complex*:** klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
 - worykonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku Stocrin we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
 - itrakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
 - pozakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
 - artemeter/lumefantryna: Stocrin może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
 - atowakwon/proguanil: Stocrin może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Stocrin może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we

krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku Stocrin. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. Stocrin może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.
- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.
- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.
- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzuceniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku Stocrin, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku Stocrin lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.
- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz: Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek Stocrin może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek Stocrin podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem Stocrin.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.
- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*)** (preparat ziołowy).
- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
 - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca**, takie jak flekainid lub metoprolol.
 - **Leki stosowane w leczeniu depresji**, takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
 - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku Stocrin z jedzeniem i pićm

Stosowanie leku Stocrin na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku Stocrin.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Stocrin i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stocrin lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Stocrin mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (na przykład prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi, w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (na przykład implanty, wstrzyknięcia). Efavirenz może pozostawać we krwi przez pewien czas po zaprzestaniu stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Stocrin.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o ciąży lub planowanej ciąży. Kobieta będąca w ciąży może przyjmować lek Stocrin tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to konieczne. Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym w okresie ciąży podawano efawirenz lub lek złożony zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir. Jeśli pacjentka w okresie ciąży przyjmowała lek Stocrin lub tabletkę złożoną zawierającą efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w ramach obserwacji rozwoju dziecka.

Kobieta stosująca Stocrin **nie powinna karmić piersią.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Stocrin zawiera efawirenz i może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność.

Jeśli lek wywołuje te objawy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Stocrin zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg

Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku. Osoby z takimi zaburzeniami mogą przyjmować lek Stocrin w postaci roztworu doustnego, który nie zawiera laktozy.

Lek Stocrin zawiera sód w dawce 600 mg

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 600 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Stocrin

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Właściwą dawkę powinien ustalić i zalecić lekarz.

- Dawka dla dorosłych wynosi 600 mg raz na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje także inne leki, może być konieczne zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku Stocrin (patrz Lek Stocrin a inne leki).
- Lek Stocrin należy przyjmować doustnie. Zaleca się przyjmowanie leku Stocrin na pusty żołądek, najlepiej przed snem. Dzięki temu niektóre działania niepożądane (na przykład zawroty głowy, senność) mogą stać się mniej uciążliwe. Określenie „na pusty żołądek” oznacza 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
- Zaleca się połknąć tabletkę w całości, popijając wodą.
- Lek Stocrin należy przyjmować codziennie.
- Lek Stocrin nigdy nie powinien być jedynym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Lek Stocrin należy zawsze przyjmować w połączeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Dawka dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg raz na dobę.
- Dawka dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg jest obliczana na podstawie masy ciała i podawana raz na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

| Masa ciała kg | Stocrin Dawka (mg)* |
|------------------|------------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |

* Dostępne są tabletki powlekane leku Stocrin 50 mg, 200 mg i 600 mg.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Stocrin

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku Stocrin pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

Pominięcie przyjęcia leku Stocrin

Należy starać się zażywać lek regularnie. **W razie nieprzyjęcia leku** o zwykłej porze, następną dawkę należy zażyć jak najszybciej, jednak nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie potrzeby należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pomoc w zaplanowaniu najlepszej pory do przyjmowania leku.

Przerwanie przyjmowania leku Stocrin

Kiedy zapas leku Stocrin się kończy, należy zwrócić się do lekarza o przepisanie nowej porcji leku. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować ponowne namnożenie się wirusów, jeszcze trudniejszych do zwalczania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze możliwe jest określenie, czy niektóre z działań niepożądanych spowodowane są przez lek Stocrin czy przez inne leki stosowane przez pacjenta w tym samym czasie, czy też przez samo zakażenie HIV.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Najbardziej istotnymi objawami niepożądanymi, zgłaszanymi w związku ze stosowaniem leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV, są wysypka i objawy ze strony układu nerwowego.

W razie wystąpienia wysypki należy skonsultować się z lekarzem, gdyż niekiedy może mieć ona ciężki przebieg. Jednak najczęściej wysypka ustępuje bez konieczności jakichkolwiek zmian w podawaniu leku Stocrin. Wysypka częściej występowała u dzieci, niż u dorosłych leczonych lekiem Stocrin.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego występują zwykle na początku leczenia, jednak najczęściej ustępują w ciągu pierwszych kilku tygodni. W jednym badaniu objawy niepożądane ze strony układu nerwowego często występowały w pierwszych 1-3 godzinach po przyjęciu dawki. Jeśli objawy wystąpią, lekarz może zalecić przyjmowanie leku Stocrin przed snem i na pusty żołądek. U niektórych pacjentów występują poważniejsze objawy dotyczące nastroju lub jasności myślenia.

Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Wymienione objawy niepożądane występują częściej u tych pacjentów, którzy wcześniej cierpieli na choroby psychiczne. Ponadto, niektóre objawy ze strony układu nerwowego (np. splątanie, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby)) mogą pojawić się po miesiącach lub latach od rozpoczęcia terapii lekiem Stocrin. Pacjent zawsze powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią takie objawy lub inne działania niepożądane podczas stosowania leku Stocrin.

Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- wysypka skórna

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)

- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłąd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Stocrin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stocrin

- Każda tabletkowa powlekana leku Stocrin zawiera 600 mg efawirenu (substancja czynna).
- Pozostałe składniki rdzenia tabletki to: sól sodowa kroskarmelozy, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
- Otoczka zawiera: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172) i wosk carnauba.

Jak wygląda lek Stocrin i co zawiera opakowanie

Stocrin 600 mg w postaci tabletek powlekanych jest dostępny w butelkach po 30 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Stocrin 50 mg tabletki powlekane efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin
3. Jak przyjmować lek Stocrin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stocrin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje

Lek Stocrin, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwtretowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwtretowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 roku życia.

Stocrin stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin

Kiedy nie przyjmować leku Stocrin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.
- **jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstoci akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca.**
- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez.

- **jeśli pacjent przyjmuje obecnie którykolwiek z następujących leków (patrz także „Lek Stocrin a inne leki”):**
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
 - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
 - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klastrowych bólów głowy)
 - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
 - **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
 - **ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)** (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
 - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
 - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
 - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
 - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
 - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opiatów)
 - **elbaswir/grazoprewir**

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Przyjmowanie tych leków podczas leczenia lekiem Stocrin może wywołać ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane lub spowodować, że lek Stocrin nie będzie działał prawidłowo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stocrin należy omówić to z lekarzem.

- **Stocrin musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem Stocrin dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.
- **Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV** podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Trzeba przedsięwziąć środki ostrożności, aby nie zakażać innych ludzi w wyniku kontaktu seksualnego lub transfuzji krwi. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.
- Podczas terapii lekiem Stocrin należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy poinformować lekarza:**
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4., *Możliwe działania niepożądane*);
 - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Stocrin. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C

oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwtretowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek. **W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy przyjmować leku Stocrin** (patrz punkt 2., *Kiedy nie przyjmować leku Stocrin*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**
- **Po rozpoczęciu stosowania leku Stocrin, należy zwracać uwagę na:**
 - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;
 - **objawy splątania, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby).** Te działania niepożądane mogą pojawić się miesiące lub lata po rozpoczęciu terapii lekiem Stocrin. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z tych objawów, należy powiadomić o tym lekarza;
 - **jakiegokolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiegokolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku Stocrin i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku Stocrin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;
 - **jakiegokolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia;
 - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które

zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Stocrin u dzieci poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 13 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Stocrin a inne leki

Nie wolno przyjmować leku Stocrin z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie przyjmować leku Stocrin”, na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stocrin może wchodzić w interakcje z innymi lekami, w tym preparatami ziołowymi, np. wyciągami z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*). W rezultacie stężenia leku Stocrin lub innych leków we krwi pacjenta mogą się zmienić. Może to zahamować właściwe działanie leku lub spowodować nasilenie działań niepożądanych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić dostosowanie dawki lub zmierzenie stężenia leków we krwi. **Ważne, aby poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
 - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
 - marawirok;
 - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycyabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku Stocrin nie należy przyjmować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, glekaprewir/pibrentaswir i sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS zakażenia *Mycobacterium avium complex*:** klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
 - worykonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku Stocrin we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
 - itrakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
 - pozakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
 - artemeter/lumefantryna: Stocrin może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
 - atowakwon/proguanil: Stocrin może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Stocrin może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we

krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku Stocrin. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. Stocrin może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.
- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.
- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.
- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzucaniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku Stocrin, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku Stocrin lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.
- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz: Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek Stocrin może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek Stocrin podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem Stocrin.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.
- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*)** (preparat ziołowy).
- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
 - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca**, takie jak flekainid lub metoprolol.
 - **Leki stosowane w leczeniu depresji**, takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
 - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku Stocrin z jedzeniem i pićm

Stosowanie leku Stocrin na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku Stocrin.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Stocrin i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stocrin lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Stocrin mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (na przykład prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi, w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (na przykład implanty, wstrzyknięcia). Efavirenz może pozostawać we krwi przez pewien czas po zaprzestaniu stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Stocrin.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o ciąży lub planowanej ciąży. Kobieta będąca w ciąży może przyjmować lek Stocrin tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to konieczne. Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym w okresie ciąży podawano efawirenz lub lek złożony zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir. Jeśli pacjentka w okresie ciąży przyjmowała lek Stocrin lub tabletkę złożoną zawierającą efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w ramach obserwacji rozwoju dziecka.

Kobieta stosująca Stocrin **nie powinna karmić piersią.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Stocrin zawiera efawirenz i może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność. Jeśli lek wywołuje te objawy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Stocrin zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg

Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku. Osoby z takimi zaburzeniami mogą przyjmować Stocrin w postaci roztworu doustnego, który nie zawiera laktozy.

Lek Stocrin zawiera sód w dawce 600 mg

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 600 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Stocrin

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Właściwą dawkę powinien ustalić i zalecić lekarz.

- Dawka dla dorosłych wynosi 600 mg raz na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje także inne leki, może być konieczne zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku Stocrin (patrz Lek Stocrin a inne leki).
- Lek Stocrin należy przyjmować doustnie. Zaleca się przyjmowanie leku Stocrin na pusty żołądek, najlepiej przed snem. Dzięki temu niektóre działania niepożądane (na przykład zawroty głowy, senność) mogą stać się mniej uciążliwe. Określenie „na pusty żołądek” oznacza 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
- Zaleca się połknąć tabletkę w całości, popijając wodą.
- Lek Stocrin należy przyjmować codziennie.
- Lek Stocrin nigdy nie powinien być jedynym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Lek Stocrin należy zawsze stosować w połączeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Dawka dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg raz na dobę.
- Dawka dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg jest wyliczana na podstawie masy ciała i przyjmowana raz na dobę, jak pokazano poniżej:

| Masa ciała kg | Stocrin Dawka (mg)* |
|------------------|------------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |

* Dostępne są tabletki powlekane leku Stocrin 50 mg, 200 mg i 600 mg.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Stocrin

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku Stocrin pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

Pominięcie przyjęcia leku Stocrin

Należy starać się zażywać lek regularnie. **W razie nieprzyjęcia leku** o zwykłej porze następną dawkę należy zażyć jak najszybciej, jednak nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie potrzeby należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pomoc w zaplanowaniu najlepszej pory do przyjmowania leku.

Przerwanie stosowania leku Stocrin

Kiedy zapas leku Stocrin się kończy, należy zwrócić się do lekarza o przepisanie nowej porcji leku. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować ponowne namnożenie się wirusów, jeszcze trudniejszych do zwalczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze możliwe jest określenie, czy niektóre z działań niepożądanych spowodowane są przez lek Stocrin czy przez inne leki stosowane przez pacjenta w tym samym czasie, czy też przez samo zakażenie HIV.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Najbardziej istotnymi objawami niepożądanymi, zgłaszanymi w związku ze stosowaniem leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV, są wysypka i objawy ze strony układu nerwowego.

W razie wystąpienia wysypki należy skonsultować się z lekarzem, gdyż niekiedy może mieć ona ciężki przebieg. Jednak najczęściej wysypka ustępuje bez konieczności jakichkolwiek zmian w podawaniu leku Stocrin. Wysypka częściej występowała u dzieci, niż u dorosłych leczonych lekiem Stocrin.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego występują zwykle na początku leczenia, jednak najczęściej ustępują w ciągu pierwszych kilku tygodni. W jednym badaniu objawy niepożądane ze strony układu nerwowego często występowały w pierwszych 1-3 godzinach po przyjęciu dawki. Jeśli objawy wystąpią, lekarz może zalecić przyjmowanie leku Stocrin przed snem i na pusty żołądek. U niektórych pacjentów występują poważniejsze objawy dotyczące nastroju lub jasności myślenia.

Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Wymienione objawy niepożądane występują częściej u tych pacjentów, którzy wcześniej cierpieli na choroby psychiczne. Ponadto, niektóre objawy ze strony układu nerwowego (np. splątanie, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby)) mogą pojawić się po miesiącach lub latach od rozpoczęcia terapii lekiem Stocrin. Pacjent zawsze powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią takie objawy lub inne działania niepożądane podczas stosowania leku Stocrin.

Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- wysypka skórna

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)

- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłąd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Stocrin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stocrin

- Każda tabletkowa powlekana leku Stocrin zawiera 50 mg efawirenu (substancja czynna).
- Pozostałe składniki rdzenia tabletki to: sól sodowa kroskarmelozy, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
- Otoczka zawiera: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172) i wosk carnauba.

Jak wygląda lek Stocrin i co zawiera opakowanie

Stocrin 50 mg w postaci tabletek powlekanych jest dostępny w butelkach po 30 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Stocrin 200 mg tabletki powlekane efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin
3. Jak przyjmować lek Stocrin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stocrin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Stocrin i w jakim celu się go stosuje

Lek Stocrin, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwtretowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwtretowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 roku życia.

Stocrin stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stocrin

Kiedy nie przyjmować leku Stocrin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.
- **jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstoci akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca.**
- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez.

- **jeśli pacjent przyjmuje obecnie którykolwiek z następujących leków (patrz także „Lek Stocrin a inne leki”):**
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
 - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
 - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
 - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klastrowych bólów głowy)
 - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
 - **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
 - **ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)** (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
 - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
 - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
 - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
 - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
 - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opiatów)
 - **elbaswir/grazoprewir**

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Przyjmowanie tych leków podczas leczenia lekiem Stocrin może wywołać ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane lub spowodować, że lek Stocrin nie będzie działał prawidłowo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stocrin należy omówić to z lekarzem.

- **Stocrin musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem Stocrin dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.
- **Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV** podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Trzeba przedsięwziąć środki ostrożności, aby nie zakażać innych ludzi w wyniku kontaktu seksualnego lub transfuzji krwi. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.
- Podczas terapii lekiem Stocrin należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy poinformować lekarza:**
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4., *Możliwe działania niepożądane*);
 - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Stocrin. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;
 - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C

oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek. **W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy przyjmować leku Stocrin** (patrz punkt 2., *Kiedy nie przyjmować leku Stocrin*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**
- **Po rozpoczęciu przyjmowania leku Stocrin, należy zwracać uwagę na:**
 - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;
 - **objawy splątania, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby).** Te działania niepożądane mogą pojawić się miesiące lub lata po rozpoczęciu terapii lekiem Stocrin. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z tych objawów, należy powiadomić o tym lekarza;
 - **jakiegokolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiegokolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku Stocrin i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku Stocrin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;
 - **jakiegokolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia;
 - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które

zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Stocrin u dzieci poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 13 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Stocrin a inne leki

Nie wolno przyjmować leku Stocrin z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie przyjmować leku Stocrin”, na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stocrin może wchodzić w interakcje z innymi lekami, w tym preparatami ziołowymi, np. wyciągami z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*). W rezultacie stężenia leku Stocrin lub innych leków we krwi pacjenta mogą się zmienić. Może to zahamować właściwe działanie leku lub spowodować nasilenie działań niepożądanych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić dostosowanie dawki lub zmniejszenie stężenia leków we krwi. **Ważne, aby poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
 - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
 - marawirok;
 - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycyabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku Stocrin nie należy przyjmować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, glekaprewir/pibrentaswir i sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS zakażenia *Mycobacterium avium complex*:** klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku Stocrin.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
 - worykonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku Stocrin we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
 - itrakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
 - pozakonazol. Stocrin może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
 - artemeter/lumefantryna: Stocrin może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
 - atowakwon/proguanil: Stocrin może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Stocrin może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we

krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku Stocrin. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. Stocrin może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.
- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.
- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.
- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzucaniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku Stocrin, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplatacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku Stocrin lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.
- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz: Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek Stocrin może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek Stocrin podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem Stocrin.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.
- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*)** (preparat ziołowy).
- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
 - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca**, takie jak flekainid lub metoprolol.
 - **Leki stosowane w leczeniu depresji**, takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
 - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku Stocrin z jedzeniem i pićm

Stosowanie leku Stocrin na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku Stocrin.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Stocrin i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Stocrin lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Stocrin mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (na przykład prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi, w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (na przykład implanty, wstrzyknięcia). Efavirenz może pozostawać we krwi przez pewien czas po zaprzestaniu stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Stocrin.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o ciąży lub planowanej ciąży. Kobieta będąca w ciąży może przyjmować lek Stocrin tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to konieczne. Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym w okresie ciąży podawano efawirenz lub lek złożony zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir. Jeśli pacjentka w okresie ciąży przyjmowała lek Stocrin lub tabletkę złożoną zawierającą efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w ramach obserwacji rozwoju dziecka.

Kobieta stosująca Stocrin **nie powinna karmić piersią.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Stocrin zawiera efawirenz i może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność. Jeśli lek wywołuje te objawy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Stocrin zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg

Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku. Osoby z takimi zaburzeniami mogą przyjmować Stocrin w postaci roztworu doustnego, który nie zawiera laktozy.

Lek Stocrin zawiera sód w dawce 600 mg

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 600 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Stocrin

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Właściwą dawkę powinien ustalić i zalecić lekarz.

- Dawka dla dorosłych wynosi 600 mg raz na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje także inne leki, może być konieczne zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku Stocrin (patrz Lek Stocrin a inne leki).
- Lek Stocrin należy przyjmować doustnie. Zaleca się przyjmowanie leku Stocrin na pusty żołądek, najlepiej przed snem. Dzięki temu niektóre działania niepożądane (na przykład zawroty głowy, senność) mogą stać się mniej uciążliwe. Określenie „na pusty żołądek” oznacza 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
- Zaleca się połknąć tabletkę w całości, popijając wodą.
- Lek Stocrin należy przyjmować codziennie.
- Lek Stocrin nigdy nie powinien być jedynym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Lek Stocrin należy zawsze stosować w połączeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Dawka dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg raz na dobę.
- Dawka dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg jest wyliczana na podstawie masy ciała i przyjmowana raz na dobę, jak pokazano poniżej:

| Masa ciała kg | Stocrin Dawka (mg)* |
|------------------|------------------------|
| 13 do < 15 | 200 |
| 15 do < 20 | 250 |
| 20 do < 25 | 300 |
| 25 do < 32,5 | 350 |
| 32,5 do < 40 | 400 |

* Dostępne są tabletki powlekane leku Stocrin 50 mg, 200 mg i 600 mg.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Stocrin

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku Stocrin pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

Pominięcie przyjęcia leku Stocrin

Należy starać się zażywać lek regularnie. **W razie nieprzyjęcia leku** o zwykłej porze następną dawkę należy zażyć jak najszybciej, jednak nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie potrzeby należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pomoc w zaplanowaniu najlepszej pory do przyjmowania leku.

Przerwanie przyjmowania leku Stocrin

Kiedy zapas leku Stocrin się kończy, należy zwrócić się do lekarza o przepisanie nowej porcji leku. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować ponowne namnożenie się wirusów, jeszcze trudniejszych do zwalczania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze możliwe jest określenie, czy niektóre z działań niepożądanych spowodowane są przez lek Stocrin czy przez inne leki stosowane przez pacjenta w tym samym czasie, czy też przez samo zakażenie HIV.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Najbardziej istotnymi objawami niepożądanymi, zgłaszanymi w związku ze stosowaniem leku Stocrin w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV, są wysypka i objawy ze strony układu nerwowego.

W razie wystąpienia wysypki należy skonsultować się z lekarzem, gdyż niekiedy może mieć ona ciężki przebieg. Jednak najczęściej wysypka ustępuje bez konieczności jakichkolwiek zmian w podawaniu leku Stocrin. Wysypka częściej występowała u dzieci, niż u dorosłych leczonych lekiem Stocrin.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego występują zwykle na początku leczenia, jednak najczęściej ustępują w ciągu pierwszych kilku tygodni. W jednym badaniu objawy niepożądane ze strony układu nerwowego często występowały w pierwszych 1-3 godzinach po przyjęciu dawki. Jeśli objawy wystąpią, lekarz może zalecić przyjmowanie leku Stocrin przed snem i na pusty żołądek. U niektórych pacjentów występują poważniejsze objawy dotyczące nastroju lub jasności myślenia.

Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Wymienione objawy niepożądane występują częściej u tych pacjentów, którzy wcześniej cierpieli na choroby psychiczne. Ponadto, niektóre objawy ze strony układu nerwowego (np. splątanie, spowolnienie toku myślenia i ruchów ciała oraz urojenia (fałszywe przekonania) lub omamy (widzenie bądź słyszenie rzeczy, których nie widzą ani nie słyszą inne osoby)) mogą pojawić się po miesiącach lub latach od rozpoczęcia terapii lekiem Stocrin. Pacjent zawsze powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią takie objawy lub inne działania niepożądane podczas stosowania leku Stocrin.

Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- wysypka skórna

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)

- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłąd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Stocrin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stocrin

- Każda tabletkowa powlekana leku Stocrin zawiera 200 mg efawirenu (substancja czynna).
- Pozostałe składniki rdzenia tabletki to: sól sodowa kroskarmelozy, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
- Otoczka zawiera: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172) i wosk carnauba.

Jak wygląda lek Stocrin i co zawiera opakowanie

Stocrin 200 mg w postaci tabletek powlekanych jest dostępny w butelkach po 90 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.